



**Sin**  
SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA

# III meeting delle Neuroscienze Toscane

Segni e sintomi di esordio nelle malattie neurologiche:  
dalla diagnosi tempestiva alla sostenibilità delle cure

**VIAREGGIO, 5-6-7 APRILE 2019**  
GRAND HOTEL PRINCIPE DI PIEMONTE - PIAZZA PUCCINI, 1 - VIAREGGIO

# Abstract Book

# RELAZIONI

## **Il trattamento dell'ipertensione nelle prime ore**

Francesco Arba (Firenze)

L'ictus emorragico rappresenta circa il 15% di tutti gli ictus cerebrali, ed è gravato da una percentuale di mortalità e disabilità elevate e superiori a quelle dell'ictus ischemico. Attualmente, eccetto la terapia chirurgica nei casi che trovano indicazione specifica, non esistono terapie in grado di ridurre gli esiti funzionali e la mortalità.

Con il progredire delle tecniche di neuroimaging, la comprensione della fisiopatologia dell'ictus emorragico è progressivamente evoluta, e alcuni concetti, come la presenza della penombra ischemica intorno all'ematoma intraparenchimale, sono stati superati. L'espansione dell'ematoma è stato identificato come marker precoce che può potenzialmente condurre a deterioramento neurologico e ad esiti sfavorevoli, espansione dell'ematoma. Oltre ad alcune caratteristiche radiologiche dell'ematoma che ne predicano l'espansione, anche l'ipertensione arteriosa sembra avere un ruolo importante. L'ipertensione arteriosa nell'emorragia cerebrale, definita come valori di pressione sistolica >150 mmHg nelle prime ore dall'evento acuto, è una condizione molto frequente ed è in relazione con adattamenti neuroendocrini, riflessi parafisiologici e reazioni a stimoli dolorosi connessi all'ictus. Studi osservazionali hanno dimostrato che l'ipertensione arteriosa nelle prime ore dall'ictus emorragico è associata all'espansione dell'ematoma, al deterioramento neurologico, alla morte ed a peggiori esiti funzionali. Tuttavia, i trials clinici randomizzati che hanno provato a ridurre la pressione arteriosa sotto valori target di 140 mmHg non hanno mostrato risultati univoci in rapporto all'outcome clinico, mentre sembra che il profilo di sicurezza sia sufficientemente provato. Nonostante le evidenze non conclusive e alcune aree di incertezza, nell'emorragia intracerebrale primaria è attualmente raccomandato un trattamento precoce ed aggressivo dell'ipertensione arteriosa nelle prime ore. Nuovi studi in corso potrebbero aiutare a chiarire il ruolo del trattamento dell'ipertensione arteriosa e definire dei protocolli univoci.

## **Le gravi encefalopatie epilettiche: il punto di vista dell'epilettologo pediatrico**

Emanuele Bartolini (Lucca)

La fase di transizione fra età pediatrica ed adulta rappresenta un passaggio cruciale nella gestione delle epilessie farmaco-resistenti. Una corretta 'transitional care' implica il coinvolgimento del paziente, dei suoi familiari e delle figure di riferimento. In ambito epilettologico esistono programmi specifici di transizione in vari centri internazionali ultraspecialistica. Tuttavia ogni struttura ha una propria organizzazione e non esistono linee di indirizzo condivise. La transizione riguarda specialmente paziente con epilessie

farmacoresistenti, in particolare con encefalopatie epilettiche, che necessitano di un follow-up neurologico a lungo termine. Il processo di transizione è in parte ostacolato dalla mancanza di un percorso comune fra neurologo pediatra, neurologo dell'adulto, paziente e famiglia. La letteratura internazionale suggerisce di preparare precocemente paziente e famiglia alla transizione, con un processo graduale di consapevolezza che deve anche essere occasione per il clinico per precisare e approfondire l'inquadramento diagnostico. La sfida assume un significato particolare nell'era del Next Generation Sequencing, con la possibilità di completare una diagnosi molecolare in casi che venivano precedentemente considerati come generiche epilessie farmacoresistenti. Le specificità cliniche, anche in relazione alle comorbidità e alla complessità del paziente in toto, devono essere ben comprese e trasmesse al neurologo dell'adulto, il cui background è spesso più orientato verso etiologie lesionali piuttosto che al complesso panorama delle encefalopatie genetiche. A questo proposito la s. di Dravet e la encefalopatia epilettica con punte-onda continue in sonno (CSWS: Continuous spikes and waves during sleep) rappresentano due modelli di difficile transizione che possono essere tuttavia occasione di riflessione e di ottimale gestione del bambino con encefalopatia epilettica che passa all'età adulta.

## **Valore prognostico dei PESS in Rianimazione: aspetti tecnici e organizzativi**

Michelangelo Bartolotta (Pisa)

L' esplorazione della corteccia primaria tramite le risposte evocate somato-sensoriali a breve latenza in acuto su pazienti comatosi può avere valenza prognostica ed individuare criteri di interpretazione dei risultati secondo l'eziologia del coma: arresto cardiorespiratorio, ictus ischemico o emorragico, trauma cranioencefalico. Il dato della osservazione di pazienti sottoposti a registrazione di potenziali evocati PESS mediano a settimane dall'inizio del coma rileva il 30% di pazienti deceduti, il 20% ancora in coma ed il 50% con recupero della coscienza. I risultati indicano come il più importante elemento nella prognosi del coma sia la sua causa. Dal PESS agli arti superiori le principali conclusioni indirizzano a tre diverse tipizzazioni: 1) nei pazienti in coma l'abolizione delle componenti corticali precoci ha una specificità prognostica di non recupero della coscienza del 100%; 2) la presenza di risposte corticali evocate, normali per ampiezza e latenza, non è a favore del recupero nei pazienti in coma anossico-ischemico, mentre è un fattore prognostico positivo nel coma post traumatico; 3) la misurazione delle ampiezza delle componenti corticali è molto importante in considerazione del fatto che nei pazienti in coma post-anossico non soltanto l'assenza ma anche la riduzione di ampiezza delle risposte corticali è associata ad un'evoluzione infausta. IPESS sono strumenti diagnostico prognostici e di monitoraggio della funzione cerebrale in UTI, roducono informazioni prognostiche precoci nel danno cerebrale acuto sul deterioramento neurologico a breve termine e sull'outcome neurologico a lungo termine, contribuiscono ad ottimizzare le strategie terapeutiche in UTI ed il percorso assistenziale del paziente che sopravvive in funzione delle aspettative di recupero.G51

## **Patologie infiammatorie dei piccoli vasi e malattie infiammatorie della sostanza bianca: indizi clinici e work-up diagnostico**

Maria Letizia Bartolozzi (Empoli)

La diagnosi differenziale delle patologie della sostanza bianca del Sistema Nervoso Centrale rappresenta una sfida impegnativa per il neurologo, per le eterogenee modalità di presentazione e per la mancanza di markers strumentali di univoca interpretazione: rimane tuttavia imprescindibile definire la diagnosi corretta anche per le implicazioni terapeutiche correlate. Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un continuo rinnovamento dei criteri diagnostici per la sclerosi multipla, diagnosi che rimane ancora oggi basata fondamentalmente su criteri clinici (disseminazione nello spazio e disseminazione nel tempo dei sintomi), eventualmente sostituiti da markers surrogati radiologici e di laboratorio (RMN e esame del liquor). E' necessario tuttavia rilevare tutti quegli elementi clinico-strumentali che possono indirizzare la diagnosi verso altre leucoencefalopatie multifocali in modo da soddisfare il criterio della "not better explanation", ponendo particolare attenzione alle cosiddette red-flags. Nell'ambito delle malattie infiammatorie demielinizzanti l'identificazione degli anticorpi IgG anti Aquaporina ha permesso di definire come entità patologica specifica la neuromielite ottica e lo spettro di disordini associati (NMOSD) che, rispetto alla SM, richiedono terapie specifiche (trattamento tempestivo dell'attacco acuto e una terapia immunosoppressiva a lungo termine). Più recentemente sono stati identificati sottogruppi di pazienti affetti da patologie demielinizzanti, privi di anticorpi anti Aquaporina e positivi per anticorpi IgG antiMOG e che sembrano avere decorso più favorevole. Anche la diagnosi di vasculite primitiva del SNC può essere insidiosa per l'assenza di test sierologici specifici, la scarsa sensibilità e specificità delle alterazioni liquorali e dell'angiografia cerebrale: in questi caso il gold standard diagnostico rimane la biopsia cerebrale, con limitata applicabilità pratica anche per i rischi correlati. Nelle vasculiti secondarie l'interessamento del Sistema nervoso centrale è raro e generalmente tardivo, caratterizzato dalla comparsa di segni di encefalopatia, episodi stroke-like, cefalea, crisi epilettiche, paralisi di nervi cranici e mielopatia: di fronte a tale sospetto clinico i test serologici sono indispensabili per la diagnosi (PCR, VES, autoanticorpi) unitamente alle immagini di RMN. Per quanto riguarda le neuroimmagini sono state identificate sequenze specifiche RMN (susceptibility weighted imaging SWI) per identificare la distribuzione perivenulare delle lesioni che sembra essere specifica per la SM e non presente nella neuromielite ottica, nell'emicrania e nelle patologie vascolari. AngioTC, angioRMN, ecocolordoppler, PET-FDG possono utili in casi selezionati qualora si sospetti un interessamento vasculitico del SNC in corso di vasculite sistemica. Infine la presenza di forte familiarità (>3 membri familiari affetti da simile leucoencefalopatia multifocale alla RMN) deve far pensare a patologie genetiche (CADASIL, malattia di Fabry).

## **Monitoraggio neurofisiopatologico nella evoluzione delle cerebrolesioni acute e subacute**

Donato Battista (Firenze)

Con il termine di Gravi Cerebrolesioni Acquisite (GCA) si indicano tutte quelle condizioni cliniche, che dopo un coma, possono evolvere in Stati di minima Coscienza (SMC) o in Stato di veglia non responsivo (SV). Con l'indagine neurofisiologica clinica e strumentale, con acquisizione di segnali elettrici prodotti o indotti dal paziente, sono di ausilio nelle definizioni delle prognosi e di ausilio nelle decisioni assistenziali in fase acuta sia nella programmazione precoce di intervento riabilitativo.

Le principali tecniche neurofisiologiche sono: EEG, Potenziali evocati a breve e lunga latenza, Potenziali evocati evento correlati ed elettromiografia.

## **Forame ovale pervio e ictus criptogenetico: indicazioni alla chiusura**

Giovanni Benedetti (Massa)

Background Patent foramen ovale (PFO) is the consequence of failed closure, after birth, of the foramen ovale. PFO has prevalence in 15-35% of the worldwide adult population. In literature the correlation between PFO and cryptogenic stroke is documented in several studies. This correlation is stronger in relative young patients (18-65 years old) and with risk factors, like atrial septal aneurysm and coagulation disorders. Diagnosis of PFO Diagnosis of PFO is not so easy and in all cases need the use of different techniques. Generally the diagnostic workup of cryptogenic left circulation thromboembolism starts with clinical event or diagnostic finding at imaging. If are excluded possible causes of embolism, patients are underwent to a contrast transthoracic echocardiography (c-TTE) and/or contrast transcranial echocolor Doppler (c-TCD). If these exams are positives the diagnostic workup continues with contrast-transesophageal echocardiography (c-TEE), need to confirm the suspected of PFO and to plan transcatheter closure. Percutaneous closure of PFO The interventional procedure must be proposed to each patient evaluating the individual probability of benefit. This evaluation is based on assessment of the PFO's role in the thromboembolic event and risks of a lifelong medical therapy for the patient. The position of the ESC is to perform percutaneous closure of PFO for secondary prevention of stroke in carefully selected patients. Characteristics of these patients are: an age from 18 to 65 years with a confirmed cryptogenic stroke, TIA, or systemic embolism and an estimated high probability of a causal role of the PFO as assessed by clinical, anatomical and imaging features. These findings are related to meta-analysis and recent randomised trials (CLOSE, DEFENCE-PFO and REDUCE trial). In patients underwent to percutaneous closure of PFO it's reasonable to propose dual antiplatelet therapy for 1 to 6 months after procedure. The ESC position statement<sup>1</sup> suggest a single antiplatelet therapy to be continued for at least 5 years. Conclusions In the general population patent foramen ovale has a high prevalence but only selected cases are related to a stroke/TIA. Percutaneous closure of PFO is the treatment of choice for secondary prevention of stroke after an individual evaluation of probability of causal link and risk of recurrence.

## **Ipertensione endocranica primitiva - Aspetti neurochirurgici**

Nicola Benedetto (Pisa)

Il trattamento neurochirurgico dell'ipertensione endocranica primitiva rappresenta una sorta di ultima spiaggia terapeutica o un trattamento d'urgenza nei casi rapidamente progressivi. Verranno discussi i vari approcci chirurgici disponibili per questi pazienti, dalle derivazioni liquorali all'internal cranial expansion, confrontandone l'outcome.

## **Il ruolo della Neurosonologia nell' urgenza**

Giulia Berchina (Massa)

Le malattie cerebrovascolari sono, dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie, la terza causa di morte e la principale causa di invalidità nei paesi industrializzati. L'evento più grave e disabilitante delle malattie cerebrovascolari è l'ictus, definito secondo l'OMS come "l'improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit focale e/o globale (ovvero il coma) delle funzioni cerebrali, con durata superiore alle 24 ore e/o ad esito infausto, non attribuibile ad altra causa se non a vasculopatia cerebrale". Nell'85% circa dei casi è provocato da ischemia, nel 10% circa da emorragia intraparenchimale e nel restante 5% da emorragia subaracnoidea. In particolare la stenosi carotidea è la causa del 30% circa dei casi di ictus ischemico. L'identificazione, la valutazione e il monitoraggio nel tempo della patologia aterosclerotica cerebro-afferente ed intracranica vengono affidate a varie tipologie di esame, tra cui la più importante è la neurosonologia. Infatti nonostante che l'angiografia selettiva permetta, attraverso l'iniezione di un mezzo di contrasto iodato in carotide interna o comune, uno studio più accurato del lume e della presenza di placche aterosclerotiche o di occlusione del vaso, l'indagine ultrasonografica rimane di prima scelta nella pratica clinica di routine essendo a basso costo, ripetibile, non invasiva e, a differenza dell'angiografia, senza rischi per il paziente. La peculiarità degli esami neurosonologici nell'urgenza (ecocolordoppler dei trochi sovraortici, doppler transcranico e ecolordoppler transcranico), inoltre, è quella di poter essere eseguita al letto del paziente, di fornire i risultati in tempo reale ma, soprattutto, di seguire un evento patologico nella sua dinamicità. L' ecocolordoppler dei trochi sovraortici permette di identificare, oltre la percentuale di stenosi, anche i criteri morfologici della placca stessa (l'ecogenicità e la superficie endoluminale, con eventuale ulcerazione) ed eventuali alterazioni del flusso velocimetrico. In urgenza permette, inoltre, di valutare la presenza di dissecazione carotidea o vertebrale (principale causa di ictus giovanili). Il doppler transcranico permette di valutare, eventi emodinamici ed eventi microembolici. Gli eventi emodinamici, cioè le alterazioni della velocità del flusso intracranico, principali sono dovute a stenosi intracraniche (l'ecolordoppler transcranico ne permette inoltre la visualizzazione ecografica), la presenza di una completa od incompleta attivazione dei circoli di compenso, la presenza di vasospasmo, eventuale rigidità intracranica che può arrivare fino ad arrivare all'ipertensione endocranica. Gli eventi embolici sono quelli dovuti a stenosi carotidea, a cardioembolia o ad embolia paradossa (shunt destro-sinistro). Nei casi di urgenza il doppler transcranico risulta particolarmente utile anche nel monitoraggio della ricanalizzazione dopo fibrinolisi dei grossi vasi intracranici. Un ulteriore utilizzo del

doppler transcranico è il monitoraggio durante infusione del farmaco trombolitico: sonotrombolisi.

## **Neurostimolazione ed emicrania**

Tommaso Bocci (Pisa)

Lo studio dei fenomeni elettromagnetici in Medicina ha segnato l'origine e lo sviluppo della moderna elettrofisiologia e della Neurofisiologia Clinica. Intorno alla prima metà degli anni Novanta è stata sviluppata una nuova metodica, nota come "transcranial Direct Current Stimulation" (tDCS), che presenta effetti polarità specifici sull'attività neuronale: lo stimolo anodico produce effetti eccitatori, mentre quello catodico inibitori su differenti bersagli molecolari (la tDCS anodica riduce il GABA, quella catodica decrementa la biodisponibilità di glutammato). Da un punto di vista terapeutico, la tDCS catodica si sta affermando nel trattamento del dolore cronico e dell'emicrania. La tDCS rappresenta un eccellente compromesso fra efficacia clinica e facilità d'uso, in considerazione del suo potenziale impiego nel trattamento domiciliare di patologie neurologiche e non. Da almeno quindici anni è noto, inoltre, il potenziale analgesico della Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva (rTMS) ad alta frequenza, se applicata a livello dell'area motoria controlaterale rispetto alla sede del dolore; il suo meccanismo d'azione è sostanzialmente riconducibile ad un potenziamento di network corticali inibitori difettosi e recenti metanalisi della letteratura scientifica internazionale ne attribuiscono un livello di efficacia di tipo A. La TMS si è dimostrata efficace se applicata anche in corrispondenza delle aree anteriori ed, in particolare, della corteccia frontale dorso-laterale. Tuttavia, la vera e propria frontiera nel trattamento dell'emicrania mediante metodiche di neurostimolazione non invasiva è la possibilità di interferire con l'eccitabilità corticale nelle fasi intercritiche, ovvero nei giorni liberi da malattia. Alcuni studi, infatti, hanno dimostrato che i pazienti con emicrania presentano un'alterata plasticità omeostatica e metaplasticità (Antal et al., 2008), due differenti fenomeni che adattano dinamicamente le risposte neurofisiologiche e comportamentali al pre-esistente stato di eccitabilità corticale (Bocci et al., 2014). Alcune recenti ricerche hanno dimostrato una duratura efficacia della tDCS anodica, in termini di durata, intensità degli attacchi e giorni liberi da malattia, se applicata durante le fasi intercritiche, specie a livello delle aree visive occipitali o del lobo temporale (Cortese et al., 2017; Viganò et al., 2013). Bibliografia essenziale Antal A, Lang N, Boros K, Nitsche M, Siebner HR, Paulus W. Homeostatic metaplasticity of the motor cortex is altered during headache-free intervals in migraine with aura. *Cereb Cortex* 2008;18(11):2701-5. Bocci T, Caleo M, Tognazzi S, Francini N, Briscese L, Maffei L, Rossi S, Priori A, Sartucci F. Evidence for metaplasticity in the human visual cortex. *J Neural Transm (Vienna)* 2014;121(3):221-31. Cortese F, Pierelli F, Bove I, Di Lorenzo C, Evangelista M, Perrotta A, Serrao M, Parisi V, Coppola G. Anodal transcranial direct current stimulation over the left temporal pole restores normal visual evoked potential habituation in interictal migraineurs. *J Headache Pain* 2017 Dec;18(1):70. Viganò A, D'Elia TS, Sava SL, Auvé M, De Pasqua V, Colosimo A, Di Piero V, Schoenen J, Magis D. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the visual cortex: a proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine. *J Headache Pain* 2013 11;1

## **Indicazioni per il corretto uso delle immunoglobuline endovena e plasmferesi nelle patologie neurologiche: linee di indirizzo nell'azienda USL Toscana Centro**

Alessandra Borgheresi (Firenze)

Lo scopo di queste indicazioni è quello di definire una corretta modalità di trattamento delle patologie neurologiche immunomediate nelle USL Toscana Centro: ciò è imprescindibile da una personalizzazione della terapia allo scopo di garantirne l'efficacia, ridurre gli effetti collaterali e attuare una razionalizzazione della spesa. In considerazione del rapporto rischio/beneficio di plasmferesi e IG e.v., sono conformi alle regole di appropriatezza solo i trattamenti effettuati in presenza di evidenza diagnostica. La scelta del trattamento più appropriato ha come obiettivo primario l'ottimizzazione della terapia per il paziente in fase acuta e cronica. A questo è necessario associare considerazioni di appropriatezza economica quali il costo del trattamento (inclusa la scelta del setting e il costo del farmaco) e le limitate risorse di immunoglobuline. E' necessaria un'accurata selezione dei pazienti da trattare, in quanto oltre alle condizioni cliniche, scale di valutazione e letteratura scientifica, per gli utilizzi a carico del servizio sanitario devono essere rispettate sia le indicazioni autorizzate e riportate in scheda tecnica oltre alla normativa per l'impiego Off label di cui alla sezione Prescrizione. Occorre inoltre considerare che le indicazioni della plasmferesi sono andate via via definendosi - progressivi aggiornamenti presenti nelle Linee Guida ASFA (American Society for Apheresis) – pubblicate dal 2010 per le varie patologie Neurologiche. Consensualmente, anche l' American Academy ha ampliato l'elenco di patologie neurologiche nelle quali l'applicazione di questa terapia trova una sua collocazione nella scaletta terapeutica, in associazione alla terapia farmacologica tradizionale o innovativa, nelle patologie a genesi autoimmune. GRUPPO REDAZIONE Dott. G.Landini Resp. Dipartimento Specialistiche Mediche Dott. P. Palumbo Resp. Area Malattie cerebro-vascolari e degenerative Dott. M. Briccoli-Bati S.O.C. Neurologia Prato Dott.ssa M. Lombardi S.O.C. Neurologia Empoli Dott.ssa C. Sonnoli S.O.C. Neurologia Pistoia Dott.ssa A. Borgheresi S. O.C. Neurologia Firenze Dott.ssa P.Casprini Resp. Dipartimento Medicina di Laboratorio Fi Dott. A. Crocco Dir.Immunoematologia e Centro Trasfusionale PO Dott. I. Masini Dir.Immunoematologia e Centro Trasfusionale Dott.ssa T. Brocca Resp. Dipartimento del Farmaco Dott. F. Rimoli S.O.C. Farmacia Ospedaliera Prato

## **Rete ospedale-territorio per la diagnosi e la terapia**

Bruno Carlo Brevi (Pisa)

La relazione è incentrata sul ruolo che può essere svolto dal chirurgo maxillo-facciale nella gestione dell'OSAS.

Fondamentalmente il suo approccio è basato sull'intervento di avanzamento dei mascellari.

Si tratta di una tecnica che da oltre 30 anni viene applicata a tale scopo e ancora oggi è il metodo che raggiunge i migliori risultati rispetto a tutti gli altri trattamenti alternativi alla CPAP. E' l'unico atto chirurgico che , dall'analisi dei dati della letteratura, è in grado di



ottenere risultati sovrapponibile all'uso della CPAP (paragonandolo ad un soggetto aderente alla terapia che la indossa per almeno 5 ore a notte e 5 giorni a settimana).

Si tratta di sezionare l'osso mascellare e la mandibola e di spostarle in avanti. Nella nuova posizione vengono stabilizzate mediante placche e viti

Il tutto viene condotto dall'interno della bocca e quindi senza cicatrici residue sul volto. In letteratura sono riportati diversi "schemi comportamentali" alla base dell'indicazione al trattamento chirurgico delle OSAS (Riley RW, Powell NB, 1993, Prinsell, 2002, Costello BJ 2003). Se in un primo momento l'avanzamento maxillo-mandibolare (MMA) veniva riservato a pazienti affetti da dismorfismo, nel tempo l'indicazione è stata estesa anche ai pazienti eumorfici. Con questo tipo di conformazione facciale risulta più complessa la programmazione perché basata sul sottile equilibrio fra la necessità di avanzare "il più possibile" ed il mantenere comunque una estetica valida. Questa modalità d'approccio chirurgico viene dalla maggior parte degli autori indicata in pazienti con OSAS medio-grave che mal si adattano e/o non tollerano il trattamento con CPAP. Particolare attenzione va posta in presenza di pazienti obesi in cui l'avanzamento, se non associato ad un importante calo ponderale, è gravato da un alto rischio di successo solo parziale.

Il meccanismo attraverso il quale si ottiene l'eliminazione della apnee ostruttive è ricollegabile allo spostamento in avanti della inserzione di diversi muscoli tra cui il ventre anteriore del digastrico, il m. milioideo, il m. genioglosso e i muscoli genioioidei. Tutti questi muscoli aiutano a portare in avanti la lingua. In questo modo viene a incrementarsi lo spazio aereo retro-linguale.

Oltre alla mandibola viene avanzato anche il mascellare superiore con conseguente avanzamento della linea di inserzione/origine del palato molle con effetto simile a ciò che è ottenibile tramite la faringoplastica laterale (Pang).

Rispetto alle tradizionali metodiche chirurgiche, che prevedevano la correzione delle strutture del contenuto della cavità orofaringea (lingua, palato molle, tonsille, uvula,...), l'avanzamento maxillo-mandibolare si pone invece come obiettivo la modifica del contenitore mediante l'espansione delle strutture ossee che compongono lo scheletro facciale.

Se nel primo caso il risultato finale è fortemente influenzato dai processi di guarigione e di cicatrizzazione dei tessuti molli coinvolti, nel secondo caso la stabilità e la fissazione delle strutture interessate consentono di raggiungere gli obiettivi prefissati durante la programmazione e di prevederne meglio i risultati a lungo termine. Oltre ad incrementi puramente volumetrici, buona parte del risultato, in termini funzionali, viene raggiunto a causa della messa in tensione delle strutture muscolo aponeurotiche (e conseguentemente della mucosa che li riveste) costituenti la parete laterale del faringe. Questo spiega il motivo per cui con l'avanzamento maxillo-mandibolare vengono gestite sia le ostruzioni legate alla caduta della base della lingua che quelle legate al collasso delle pareti faringee laterali.

La European Respiratory Society in un report pubblicato nel 2011 (ERS task force report: European Respiratory Journal 2011; 37:1000-1028) ha svolto una review della letteratura inerente il trattamento delle OSAS, al fine di discutere l'evidenza scientifica sull'efficacia delle terapie alternative alla CPAP utilizzate e di redigere raccomandazioni sulla scelta terapeutica più consona ai vari singoli casi. In tale report la ERS, in merito all'avanzamento maxillo-mandibolare, giunge alla conclusione che sembra avere la stessa efficacia della CPAP in particolare in una popolazione giovane senza un eccessivo BMI o altre comorbidità.

Tale conclusione riveste una grossa importanza nel campo del trattamento delle OSAS. Per la prima volta, infatti, una società non chirurgica come la European Respiratory Society, riconosce all'avanzamento maxillo-mandibolare risultati di tale entità.

L'unico tempo chirurgico necessario per tale procedura, i bassi rischi intra e perioperatori e i risultati ottenibili, rendono spesso preferibile questo approccio rispetto all'impiego della CPAP, in termini di costi ma, soprattutto, di qualità della vita.

L'indicazione a tale tipo di approccio è fondamentalmente ricollegabile alla compliance dimostrata dal paziente nell'aderire a trattamenti alternativi di tipo conservativo (terapia posizionale, avanzatori della mandibola, CPAP....) se applicabili.

I giovani, peraltro, sono sicuramente i pazienti più difficili da gestire con terapie croniche di tipo conservativo sia per la tendenza al rifiuto all'idea di dover dipendere da una terapia permanente e sia per la scarsa propensione ad una aderenza pedissequa al trattamento stesso (abbandono)

## **Le evidenze scientifiche e le indicazioni all'uso della plasmaferesi nelle patologie neuromuscolari**

Maria Briccoli Bati (Prato)

La plasmaferesi, impiegata per la prima volta negli anni '50 nel trattamento della Macroglobulinemia di Waldenstrom, è una procedura nella quale il plasma viene separato dalla componente cellulare del sangue e rimosso. Quando viene eseguita accoppiando alla rimozione del plasma la sua sostituzione con un altro fluido (plasma da donatore, albumina o entrambi), si parla di Therapeutic Plasma Exchange. Nelle diverse applicazioni cliniche, le sostanze che si intende rimuovere sono di peso molecolare superiore a 15 kD e con emivita relativamente lunga. Le indicazioni alla plasmaferesi sono state definite e periodicamente ristabilite da due associazioni scientifiche americane: la American Association of Blood Banks e la American Society of Apheresis, sulla base delle evidenze disponibili di efficacia del trattamento in specifiche malattie. La plasmaferesi terapeutica ha avuto negli ultimi anni un grande sviluppo nell'ambito di alcune malattie neurologiche, dove le terapie farmacologiche a disposizione hanno mostrato spesso solo scarsi risultati. Tra tali condizioni vi sono la Miastenia Gravis, in cui la plasmaferesi si rileva efficace nel controllo a breve termine di sintomi severi, nella Poliradicolonevrite acuta di Guillain-Barré, dove il trattamento sembra in grado di ridurre la mortalità, il periodo di respirazione assistita ed il progressivo deterioramento clinico dei soggetti colpiti. L'aferesi terapeutica rappresenta uno dei trattamenti più diffusi anche in altre neuropatie croniche disimmuni quali la Polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante (CIDP), la Polineuropatia cronica con paraproteine circolanti, le Mononeuropatie multiple di tipo infiammatorio e le Mononeuropatie multiple di tipo vasculitico.

## **Le prospettive del trattamento chirurgico**

Francesco Cacciola (Siena)

Il trattamento chirurgico dell'epilessia farmaco-resistente continua a fare costanti progressi. Oltre all'implementazione su scala più ampia di tecniche sofisticate, non solo di resezione chirurgica ma anche di monitoraggio tramite sistemi invasivi, si presentano all'orizzonte nuove tecniche ed applicazioni chirurgiche con il potenziale di rivoluzionare il trattamento sinora conosciuto.

Ma mentre il trattamento chirurgico continua a perfezionarsi scoprendo nuove strategie, l'arruolamento di un paziente farmacoresistente in un iter di studio e valutazione prechirurgica appropriata rimane tuttora gravemente deficitario.

Partendo dall'importanza epidemiologica dell'epilessia farmacoresistente ed il conseguente peso sulla società, si cerca di individuare le problematiche che impediscono al paziente di poter usufruire delle cure appropriate nonostante queste siano disponibili ma ampiamente sottosfruttate.

## **Ictus ischemico in corso di terapia con anticoagulanti orali diretti**

Benedetta Calchetti (Arezzo)

La terapia anticoagulante per la prevenzione dello stroke ischemico nei pazienti con fibrillazione atriale è una controindicazione alla fibrinolisi sistemica. I pazienti che assumono farmaci antagonisti della VIT K con INR inferiore o uguale a 1,7 possono essere comunque sottoposti a fibrinolisi sistemica; questa raccomandazione non vale per i pazienti che assumono anticoagulanti orali diretti e, ad oggi, decidere se effettuare fibrinolisi sistemica in questi casi rimane un dilemma. La letteratura scientifica a disposizione è scarsa e per la maggior parte si tratta di studi retrospettivi su pochi casi. L'assenza di test specifici, che siano in grado di allertare i clinici sul rischio di sanguinamento, non permette di effettuare la fibrinolisi sistemica nei pazienti con ictus ischemico in corso di terapia con anticoagulanti orali diretti. La trombectomia meccanica è una valida alternativa nel caso in cui si riscontri l'occlusione di un grosso vaso. Tuttavia l'emivita degli anticoagulanti orali diretti è breve e la rapida antagonizzazione degli effetti anticoagulanti prima della trombolisi sistemica potrebbe essere una nuova e valida strategia.

## **Ipotensione liquorale - Aspetti neuroradiologici**

Silvia Canovetti (Pisa)

L'ipotensione liquorale è una affezione che può presentarsi in pazienti con storie clinico-anamnestiche estremamente variegata e con una sintomatologia a volte subdola e poco chiara, che può facilmente portare a interpretazioni diagnostiche errate. È per questo che l'imaging diagnostico rappresenta un passo cruciale nella diagnosi di questa condizione che portata all'estremo può essere anche potenzialmente fatale. Il neuroradiologo pertanto ha il dovere di essere a conoscenza dei criteri di imaging della ipotensione liquorale e delle patologie che entrano in diagnosi differenziale con essa, in modo da indirizzare i pazienti che ne soffrono verso un adeguato iter terapeutico.

## **Criticità nella diagnosi differenziale**

Cecilia Carlesi (Versilia)

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una malattia neurologica ad eziologia ignota caratterizzata dalla degenerazione selettiva e dalla morte dei motoneuroni (MN) superiori ed inferiori, ad esordio nell'età adulta e con una progressione pressoché inevitabile verso la paralisi e il decesso nel giro di 1-5 anni. I criteri diagnostici rivisti riconoscono vari livelli di certezza diagnostica basati sulla valutazione clinica ed elettrofisiologica e rivolti all'identificazione dei segni di degenerazione del 1° e del 2° MN nelle varie regioni anatomiche (tronco cerebrale e midollo spinale cervicale, toracico o lombosacrale) con la contemporanea presenza di progressione di malattia ed assenza di altri processi patologici che possano giustificare il quadro clinico-elettrofisiologico. Tuttavia l'assenza di un marcatore di malattia, l'esordio eterogeneo, il decorso clinico variabile, la presenza di numerose varianti di malattia a decorso meno drammatico rendono in alcuni casi difficile la diagnosi differenziale. Numerose sono le patologie che simulano la sintomatologia della SLA quali malattie ereditarie, condizioni tossico-metaboliche, infiammatorie, autoimmunitarie, strutturali, altre malattie neurodegenerative e del motoneurone stesso, patologie alcune suscettibili di trattamento, altre a decorso e prognosi benigna. Se da un lato, per alcuni casi, la diagnosi differenziale appare relativamente semplice una volta effettuate le estese indagini clinico strumentali, dall'altra parte, soprattutto per i casi a fenotipo atipico, si possono incontrare notevoli difficoltà, specie nella fase iniziale della malattia. Nei casi dubbi, è opportuno evitare conclusioni diagnostiche affrettate possibili fonti di drammi personali effettuando un monitoraggio longitudinale finalizzato ad una maggiore definizione diagnostica con presa in carico del paziente e della famiglia.

## **Il monitoraggio neurofisiologico del paziente in coma**

Riccardo Carrai (Firenze)

Because of recent technical advances, it is now possible to record and monitor the continuous electroencephalogram (cEEG) and continuous somatosensory evoked potentials (cSEP) of many critically ill patients. These exams provide dynamic information about brain function that permits early detection of changes in neurologic status, which is especially useful when the clinical examination is limited. Main indications for Continuous Electroencephalogram (EEG) and SEP Monitoring are: 1) Detection of nonconvulsive seizures (NCS) or nonconvulsive epileptic status (NCES), 2) Ischemia detection specifically that due to delayed cerebral ischemia (DCI), 3) Monitoring of ongoing therapy, 4) Prognosis. NCS and NCES are common in comatose critically ill patients and can have multiple negative effects on the injured brain. The majority of seizures in these patients cannot be detected without cEEG. cEEG monitoring is most commonly used to detect and guide treatment of NCS and NCSE. In addition, cEEG is used to guide management of pharmacological coma for treatment of increased intracranial pressure. An emerging application for cEEG and cSEP is to detect new or worsening brain ischemia in patients at high risk, especially those with subarachnoid haemorrhage (DCI). Improving cEEG and cSEP software is helping to make it feasible for cEEG and cSEP to provide continuous

information about changes in brain function in real time at the bedside and to alert clinicians to any acute brain event. Monitoring using only a few electrodes or using full scalp coverage, but without expert review of the raw EEG, must be done with extreme caution as false positives and false negatives are common. When cEEG and cSEP are combined with individualized, physiologically driven decision making via multimodality brain monitoring, intensivists can identify when the brain is at risk for injury or when neuronal injury is already occurring and intervene before there is permanent damage. The exact role and cost-effectiveness of continuous neurophysiological monitoring remains unclear, but we believe it has significant potential to improve neurologic outcomes in a variety of settings.

## **Il protocollo dell'Azienda USL Toscana Centro**

Alba Caruso (Prato)

L'emorragia cerebrale intraparenchimale spontanea costituisce circa il 70% di tutte le emorragie intracraniche ed il 15% circa di tutti gli stroke acuti. L'elevata mortalità in fase acuta, la grave morbilità associata e la severa dipendenza funzionale residua rendono l'emorragia cerebrale intraparenchimale una delle patologie più temibili da affrontare nella pratica clinica. Nonostante molto si conosca sulla fisiopatologia, negli ultimi 20-30 anni non sono stati compiuti passi in avanti in termini di riduzione significativa della mortalità e della disabilità e ciò ne ha condizionato la gestione, in molti casi supportata da un'inaccettabile atteggiamento fatalista che non ha contribuito al miglioramento degli outcomes. Il " Percorso e rete dell'ictus emorragico: emorragia spontanea intraparenchimale" della ASL Toscana centro è stato redatto allo scopo di focalizzare gli aspetti organizzativi e terapeutici della fase acuta che fanno rientrare l'emorragia cerebrale intraparenchimale in una delle principali patologie tempo-dipendenti e supportano gli sforzi per la creazione di una rete tempo-dipendente relativa alla sua gestione. La tempestività e l'intensità di intervento possono permettere infatti di agire sui meccanismi che facilitano l'evoluzione dell'emorragia cerebrale intraparenchimale verso il rapido deterioramento neurologico e la morte o la grave disabilità residua del paziente. Il PDTA focalizza l'attenzione sulla definizione di adeguati percorsi di triage in DEA, sull' appropriato percorso di diagnostica per immagini in fase acuta, sulla standardizzazione della refertazione della TC encefalo finalizzata a fornire elementi prognostici fondamentali. Definisce protocolli condivisi di gestione dell'ipertensione arteriosa, della reversal therapy della terapia anticoagulante, delle crisi epilettiche e dell'edema cerebrale in fase acuta. Stabilisce le principali indicazioni neurochirurgiche e le indicazioni alla consulenza neuroranimatoria per eventuale ricovero presso la terapia intensiva neurochirurgia. La corretta gestione della fase iperacuta/acuta (prime 6-24 ore), non può prescindere dalla definizione della severità clinica e della stima della mortalità, da qui la raccomandazione all'uso di score prognostici quali l'ICH score. Il corretto management dell'emorragia cerebrale non si limita alla sola fase iper-acuta ed acuta, ma continua nella fase di ricovero ospedaliero, il cui setting deve essere appropriato e stabilito in base alla complessità clinico-assistenziale. Per tale motivo Il PDTA definisce i criteri di appropriatezza per la scelta del setting assistenziale di ricovero secondo il modello dell'Intensità di Cura. La creazione di un documento condiviso ha permesso di omogeneizzare i comportamenti in tutti gli ospedale che costituiscono la

rete ictus dell'ASL Toscana Centro, proseguendo un percorso culturale e formativo già consolidato.

## **La diagnosi neuroradiologica nelle encefaliti infettive e infiammatorie**

Alfonso Cerase (Siena)

Le encefaliti infettive e infiammatorie rappresentano una vasta gamma di differenti condizioni patologiche che presentano caratteristiche peculiari, cliniche, diagnostiche e terapeutiche. Per fare solo alcuni esempi, si passa da condizioni infettive acute o "emergenti" a condizioni autoimmuni di difficile inquadramento diagnostico e terapeutico sino a complicanze di trattamenti molto efficaci, ma magari anche costosi, per patologia oncologica o – appunto – infiammatoria. La Neuroradiologia riveste un ruolo essenziale nella diagnosi delle encefaliti infettive e infiammatorie, soprattutto grazie alla Risonanza Magnetica (RM) morfologica e funzionale (Diffusione, Spettroscopia, Perfusion) ed al mezzo di contrasto paramagnetico a base di Gadolinio, piuttosto che per la disponibilità della Tomografia Computerizzata (TC) comunque certamente indicata nelle condizioni di emergenza / urgenza e in specifici quesiti (calcificazioni, etc). Le specifiche e più fini competenze dei Neuroradiologi dedicati a TC e RM influiscono ampiamente sui tempi della diagnosi, del trattamento e del monitoraggio del trattamento dei Pazienti con encefalite. L'impiego consapevole delle tecniche di TC e RM favorisce il successo delle Neuroscienze. La relazione presenterà i principali pre-requisiti e requisiti della TC e della RM per la diagnosi delle encefaliti infettive ed infiammatorie, Verranno presentati poi i più recenti protocolli di studio RM, il processo analitico della interpretazione dei reperti per la diagnosi e la diagnosi differenziale neuroradiologica, perché nel più breve tempo possibile si possa ipotizzare un modello lesionale o propriamente proporre una eziologia di natura. L'obiettivo principale è la presentazione delle tecniche di studio più appropriate, per "maneggiare" le diverse possibilità offerte dalla TC e dalla RM morfologica e funzionale, ricercare ed identificare i reperti neuroradiologici più fini, interpretarli correttamente per porre le ipotesi diagnostiche più probabili, nonché "costruire" un referto dell'esame che risponda alle esigenze dei colleghi Clinici Neurologo e Neurochirurgo. Si prospetterà, infine, l'opportunità della condivisione di protocolli di studio TC e RM che possano favorire un linguaggio comune nella gestione degli esami neuroradiologici dei Pazienti con encefalite infettiva ed infiammatoria nelle reti delle singole Aree Vaste o - auspicabilmente - nella rete Regionale.

## **Gestione della terapia antiaggregante e anticoagulante**

Alberto Chiti (Massa)

Un quota crescente della popolazione assume terapia antiaggregante o anticoagulante ai fini della prevenzione di eventi tromboembolici, con il "trade-off" di un aumentato rischio di eventi emorragici sistemici e cerebrali. Di conseguenza, la gestione di pazienti con emorragia cerebrale ed in terapia domiciliare con antiaggreganti o anticoagulanti è innanzitutto epidemiologicamente rilevante. Anche in considerazione della recente

disponibilità di anticoagulanti orali diretti e dei relativi antidoti (approvati o in fase di studio), Linee Guida e pratica clinica richiedono un costante aggiornamento; è peraltro da sottolineare che sono ancora molte le aree di incertezza oggetto di ricerca. In fase iperacuta, a fronte del potenziale aumento dell'ematoma cerebrale con conseguenze prognostiche sfavorevoli, è attualmente indicato individuare e correggere rapidamente condizioni pro-emorragiche quali quelle derivanti dall'impiego di farmaci. In particolare, pazienti in terapia con antagonisti della vitamina k vengono correntemente trattati con vitamina k e complesso protrombinico concentrato (da dosare in base all'INR), mentre i casi in terapia con anticoagulanti orali diretti sono candidati ad antidoti (se disponibili e approvati) oppure complesso protrombinico concentrato. Il solfato di protamina è antidoto dell'eparina, mentre al momento non ci sono evidenze su una terapia specifica da effettuare per i pazienti in terapia antiaggregante. Nella generalità dei pazienti con emorragia cerebrale è altresì promettente l'impiego di acido tranexamico. D'altro canto, la terapia "ricoagulante" di fase iperacuta e la sospensione della terapia antiaggregante / anticoagulante domiciliare espone il paziente al rischio di eventi tromboembolici, che possono essere favoriti (sul versante venoso) anche dalla condizione di immobilità talora determinata dalla lesione cerebrale. Ai fini dell'eventuale reintroduzione di terapia antiaggregante / anticoagulante, della scelta del farmaco e del relativo timing, è opportuno valutare il rischio emorragico e trombotico individuale, avvalendosi di dati clinico-anamnestici, laboratoristici e strumentali. E' da sottolineare che, in pazienti selezionati, la suddetta terapia può essere integrata o surrogata (in modo provvisorio o permanente) da strategie terapeutiche non farmacologiche, quali l'occlusione dell'auricola sinistra (per ridurre il rischio embolico in caso di fibrillazione atriale), la compressione pneumatica intermittente ed il posizionamento di filtro cavale (per ridurre il rischio di trombosi venosa profonda / embolia polmonare).

## **Complicanze delle procedure di neuroradiologia interventistica**

Samuele Cioni (Siena)

Il ruolo della Neuroradiologia Interventistica nel trattamento delle patologie che coinvolgono il SNC e non solo, con approccio endovascolare, si è notevolmente evoluto nel corso degli anni. L'evoluzione è avvenuta grazie a rapidi avanzamenti tecnologici spesso mediati da interventi di medici, ingegneri e ditte di materiali. Questa evoluzione è avvenuta in modo rapidissimo nel corso degli ultimi 20 anni ed è chiaramente ancora in corso, spesso senza lasciare il giusto tempo alla stabilizzazione delle esperienze degli operatori e al consolidarsi di alcune tecniche e tecnologie. Questo excursus ha portato e porta pertanto: - all'allargamento delle indicazioni all'intervento endovascolare - a dare indicazioni su patologia sempre più complessa - ad un ampliamento dello spettro delle eventuali complicanze, che comunque sono sempre state presenti, e che necessitano oggi più di ieri di un'adeguata pianificazione Interventistica. Cercheremo pertanto di capire e parlare di complicanze in Neuroradiologia Interventistica non semplicemente elencandole ma inserendole in un contesto di pianificazione procedurale.

## **Il Registro Toscano Malattie Rare: rilevanza e implementazione**

Alessio Coi (Pisa) - Federica Pieroni (Pisa)

Le malattie rare (MR) sono patologie croniche debilitanti e talvolta fatali caratterizzate, secondo la definizione europea, da una prevalenza minore di 5 casi su 10000. Sono stimate 5-8000 MR, che colpiscono il 6-8% della popolazione europea, corrispondente a circa 30 milioni di persone. Il Registro Toscano delle Malattie Rare (RTMR) è un registro di popolazione avviato nel luglio 2005, istituito ufficialmente nel 2008 e gestito per conto della Regione Toscana dalla Fondazione Toscana Gabriele Monasterio in collaborazione con l'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR. I presidi costituenti la Rete regionale MR sono individuati tra quelli in possesso di documentata esperienza in attività diagnostica/terapeutica specifica per le malattie o per i gruppi di MR, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari (tra cui servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico-molecolare). Il RTMR: i) effettua la sorveglianza epidemiologica delle MR e crea una base per la ricerca scientifica; ii) fornisce dati per la programmazione e la gestione dei servizi sanitari; iii) fornisce informazioni ai pazienti, alle Associazioni e agli operatori sanitari; iv) definisce ed aggiorna la Rete dei Presidi di certificazione, diagnosi e cura; v) sviluppa protocolli diagnostici e terapeutici (PDTA); vi) svolge attività di formazione e organizzazione di convegni e conferenze sul tema delle MR in Toscana. Nel RTMR sono registrati casi di MR dotate di codice di esenzione ministeriale e sono inoltre presenti 23 malattie non esenti. Il RTMR svolge un ruolo fondamentale nel rilascio dell'esenzione e dei piani terapeutici per MR. La Delibera 176/2017 sancisce che la modulistica necessaria al rilascio può essere emessa solo tramite il RTMR e che il presidio certificatore/prescrittore riportato sulla modulistica è presidio accreditato della Rete regionale toscana per le malattie rare ai sensi della normativa nazionale e regionale in materia. La Rete dei Presidi accreditata è visibile sul sito [www.malattierare.toscana.it](http://www.malattierare.toscana.it) e viene quotidianamente aggiornata e allineata rispetto alla casistica inserita nel Registro. La definizione di registro di patologia ha subito notevoli cambiamenti negli anni; ad oggi è considerato un sistema organizzato che raccoglie dati standardizzati, finalizzato alla valutazione di determinati esiti sanitari in una popolazione e rispondente ad obiettivi scientifici, clinici o di sorveglianza. La costituzione di tale sistema e il funzionamento dello stesso prevede una serie di attività relative a: governance, selezione delle fonti di dati, definizione della natura dei dati, sviluppo e implementazione dell'infrastruttura informatica, controllo della qualità, produzione e disseminazione dei risultati. Lo sviluppo e il mantenimento di tale sistema necessita di un team multidisciplinare. Il RTMR è stato sviluppato come strumento utile per migliorare la ricerca e la sorveglianza. L'implementazione e l'aggiornamento dell'infrastruttura informatica garantisce la raccolta di dati standardizzati e di qualità. Lo sviluppo di metodi per integrare i dati del registro con altri flussi sanitari correnti (anagrafe sanitaria, esenzioni, registro di mortalità, schede nosologiche, prestazioni farmaceutiche) permette la produzione di indicatori epidemiologici accurati e lo svolgimento di attività di ricerca su MR specifiche.



## **I nuovi orizzonti nelle strategie terapeutiche delle malattie muscolari**

Giacomo Comi (Milano)

L'identificazione di nuovi target terapeutici rilevanti nella eziopatogenesi delle malattie neuromuscolari e la validazione di nuovi strumenti terapeutici sta cambiando lo scenario di queste malattie, la cui natura genetica ed il cui decorso progressivo avevano fino a poco tempo fa precluso possibilità di intervento significative. In ordine di impatto, l'Atrofia Muscolare Spinale (SMA) riveste un posto di rilievo. L'approvazione AIFA (2017) della terapia con oligonucleotide antisense Nusinersen tramite somministrazione intratecale ripetuta in pazienti affetti da SMA tipo I, II e III, sta generando nuovi dati derivanti dalla pratica clinica che si aggiungono a quelli ottenuti nelle fasi autorizzative. Lo stesso target terapeutico viene esplorato da alcune small molecules, tra le quali il farmaco sperimentale somministrabile per os RO7034067 è in corso di valutazione in pazienti con le stesse tipologie di SMA. Prosegue inoltre la sperimentazione clinica con terapia genica mediata da virus AAV9 in pazienti affetti da SMA I, dopo i risultati positivi del primo trial terapeutico. Nella Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD), due terapie approvate rispettivamente da EMA e FDA riguardano uno specifico tipo di mutazione: per il gruppo di pazienti portatori di una mutazione non senso il farmaco Ataluren che promuove il reading through di mutazioni responsabili di stop codon patologici, mentre per delezioni in cui è possibile ripristinare il reading frame, l'ASO Eteplirsen. In entrambi i casi queste molecole modificano parametri significativi della storia naturale. Inoltre diverse molecole che agiscono a valle del gene mutato sono in corso di sperimentazione, tra di esse Givinostat, un inibitore dell'istone deacetilasi, ha dimostrato essere in grado di modificare parametri morfometrici muscolari dopo 48 settimane di assunzione in DMD. Per questo farmaco sono in corso verifiche di efficacia sia nella DMD che nella Distrofia Muscolare di Becker. Approcci molecolari simili stanno entrando nella pratica clinica per la neuropatia amiloidotica ereditaria da transtiretina, tramite RNA interference, o sono nella fase di sviluppo preclinico come la terapia genica per la malattia di Pompe, dove si aggiungono a consolidati approcci basati su diverse tipologie di terapia enzimatica sostitutiva.

## **Sclerosi Multipla - Esperienze dei centri**

Monica De Cristofaro (Firenze)

La sclerosi multipla è una malattia che colpisce il sistema nervoso centrale, ha un impatto molto forte sulla vita sociale e relazionale delle persone affette da questa patologia. E' molto importante per i centri che si occupano della cura di questa patologia avvalersi di personale esperto, nel nostro caso di infermieri esperti in grado di fornire risposte adeguate ad ogni singolo caso e ad ogni esigenza.

## **L'appropriatezza diagnostica nel sospetto di ESA**

Alberto Del Corona (Livorno)

L'emorragia subaracnoidea (ESA) spontanea è un'emergenza medica che può portare alla morte o a gravi disabilità, soprattutto se non viene riconosciuta e trattata in una fase precoce. Fino al 25% dei pazienti muoiono entro 24 ore e il tasso di mortalità a tre mesi può arrivare fino al 50% in assenza di un trattamento precoce definitivo. Ogni anno in Italia circa 6000 pazienti presentano una ESA da rottura di un aneurisma intracranico. La diagnosi precoce e il trattamento possono ridurre significativamente la morbilità e mortalità. Tuttavia, l'ESA spontanea può essere una diagnosi difficile da fare. È stimato che circa un terzo dei casi venga diagnosticato erroneamente. Nel percorso diagnostico gioca un ruolo fondamentale il sospetto. Un'accurata valutazione anamnestica, clinico-obbiettiva e un corretto uso ed interpretazione della diagnostica strumentale e liquorale consentono di ridurre al minimo la sua mancata diagnosi e di poter attuare in tempi utili le appropriate procedure terapeutiche.

## **Impiego appropriato e valore prognostico delle neuroimmagini**

Ilaria Desideri (Firenze)

L'emorragia intraparenchimale rappresenta una condizione acuta dovuta alla rottura di un vaso arterioso cerebrale e al conseguente stravasamento di sangue nel tessuto nervoso. Non essendo presente una clinica specifica per il sanguinamento intraparenchimale, la diagnosi è affidata al neuroimaging e la Tomografia Computerizzata rappresenta l'indagine di prima scelta per la sua praticità, sebbene anche la Risonanza Magnetica abbia la stessa sensibilità nell'individuare la lesione. Sia alla TC che alla RM la lesione emorragica risulta caratterizzata da due componenti, il core emorragico e l'area periematoma, che vanno incontro a diverse fasi evolutive in base alle modificazioni fisiopatologiche che si verificano nel tempo, fino alla formazione di una cavità poro-malacica a contenuto liquorale. Durante tali fasi possono verificarsi varie complicanze a significato prognostico sfavorevole, quali l'espansione del core emorragico, l'allargamento dell'edema periferico, l'estensione del sanguinamento in sede intraventricolare ed in sede subaracnoidea. Per quanto riguarda l'espansione del core emorragico, che nel 30% dei casi si verifica entro 24-48 ore dalla prima TC, sono state identificate alcune caratteristiche e segni TC che correlano con il rischio di allargamento della componente emorragica; tra questi ricordiamo una forma irregolare dell'ematoma e una eterogeneità intralesionale dovuta alla presenza di aree ipodense di varia tipologia alla TC senza contrasto, lo spot sign identificato all'Angio-TC e lo stravasamento contrastografico nella TC con contrasto. Il riconoscimento di tali segni è pertanto un valido aiuto nella pratica clinica per la stratificazione del rischio di espansione dell'ematoma. Mentre è ben noto che l'ematoma determina un danno irreversibile legato alla distruzione del tessuto nervoso da parte del sangue stravasato, il destino dell'area periematoma è tutt'ora oggetto di studi. Tecniche avanzate quali perfusione TC ed RM hanno dimostrato che nell'area periematoma prevalgono valori perfusionali compatibili con una oligoemia benigna, ossia un tessuto edematoso non a rischio di infarto che recupera spontaneamente; a tale livello inoltre il meccanismo dell'autoregolazione cerebrale è

conservato, di conseguenza la terapia ipotensiva, raccomandata nel trattamento conservativo delle emorragie intraparenchimali, non vi determina variazioni perfusionali. Successivi studi di diffusione RM hanno confermato che nel contesto dell'area periematoma prevalgono valori di diffusione indicativi di edema vasogenico non ischemico anche se in una percentuale variabile dei pazienti (10-40%) si rilevano zone con livelli di diffusione compatibili con edema citotossico di natura ischemica. Infine, mentre alcuni studi suggerivano che l' edema perilesionale e le sue dimensioni all'esordio non sembrassero avere un effetto predittivo sull'outcome, più recenti studi hanno dimostrato che il volume dell'edema periematoma all'esordio rappresenta un fattore prognostico indipendente e che l'espansione di tale edema correla con la prognosi.

## **Parkinsonismi atipici: indizi dalla clinica e dal neuroimaging**

Daniela Frosini (Pisa)

I parkinsonismi atipici sono un gruppo di malattie neurodegenerative, caratterizzate dall'associazione di sintomi parkinsoniani ed altri segni neurologici. e comprendono l'Atrofia Multi Sistemica, la Paralisi Sopranucleare Progressiva, la Sindrome Cortico-Basale e la Demenza a Corpi di Lewy. La diagnosi differenziale tra la Malattia di Parkinson e i parkinsonismi atipici presenta importanti implicazioni sia per le scelte terapeutiche che per la diversa prognosi di queste condizioni spesso responsabili di un decorso clinico è più rapido rispetto alla malattia di Parkinson. La diagnosi differenziale all'interno dei parkinsonismi rappresenta uno tra gli aspetti più complessi e controversi del settore dei disordini del movimento. Tra gli elementi da valutare con attenzione, oltre alle caratteristiche del parkinsonismo, vi sono le alterazioni oculari, quelle del sistema nervoso autonomo, i segni di interessamento corticale o cerebellare. Nonostante siano disponibili criteri operativi per la diagnosi di ogni patologia, anche recentemente revisionati, la distinzione delle varie forme nelle fasi iniziali risulta ancora problematica. L'errore diagnostico è infatti più frequente durante la fase precoce della malattia, quando è spesso meno chiara l'espressione degli aspetti caratteristici dell'uno o dell'altro quadro clinico ed è massima la possibilità di errore con la malattia di Parkinson. E' utile per questo il ricorso a metodiche strumentali complementari alla clinica che consentano la diagnosi differenziale tra le varie forme in fase precoce, tra queste sicuramente applicabili nella routine clinica possiamo considerare la Risonanza Magnetica e gli studi medico nucleari.

## **La valutazione del profilo di rischio individuale**

Simone Gallerini (Grosseto)

L'emorragia cerebrale è la più temuta complicanza della fibrinolisi sistemica con una percentuale di rischio non trascurabile. Un numero variabile di fattori di rischio sono stati identificati nei vari studi. Tra questi età, ipertensione arteriosa, terapia antitrombotica, leucoaraiosi, diabete, severità e sottotipo di stroke sono tra i più rilevanti, ma non è facile stabilire nel singolo paziente il "peso" che questi fattori, singoli o in combinazione, possono avere sull'outcome. In realtà le Linee Guida, influenzate dai risultati positivi dei Trials

clinici, hanno eliminato molte delle controindicazioni precedentemente definite “assolute” e spingono il clinico verso un maggiore tasso di trattamenti. La valutazione del profilo di rischio individuale è essenziale, specie nei casi meno semplici (es. stroke severo, minor stroke, età avanzata, disabilità pregressa, comorbidità) perché la percezione di un rapporto rischio/beneficio sfavorevole può scoraggiare il clinico nel trattare il paziente, preferendo un atteggiamento conservativo. Essa si basa su un’attenta presa in considerazione dei predittori di outcome, sia di rischio emorragico che di peggioramento in caso di mancato trattamento, supportata anche dall’utilizzo di Scale di rischio (es. Cucchiara, SICH ecc) e dall’imaging avanzato (angioTC per diagnosi di occlusione di grosso vaso e valutazione dei collaterals e perfusione per definizione della penombra ischemica). Nella relazione verranno discusse le strategie possibili per valutare nel miglior modo possibile il profilo di rischio del paziente alla luce anche della necessità di selezionare lo stesso per la terapia endovascolare in caso di occlusione di un grosso vaso. Bibliografia P. Sandercock e S. Ricci. Controversies in thrombolysis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;60.doi:10.1007/s11910-017-0767-5. M. Paciaroni, G. Agnelli, F. Corea et al. Early Hemorrhagic Transformation of Brain Infarction: Rate, Predictive Factors, and Influence on Clinical Outcome. Results of a Prospective Multicenter Study. *Stroke*. 2008;39:2249-2256.

## **Ipotensione liquorale - Aspetti neurochirurgici**

Carlo Gambacciani (Livorno)

La sindrome da ipotensione liquorale, detta anche sindrome da ipotensione intracranica, è una entità clinico-radiologica caratterizzata da una diminuzione del volume liquorale intracranico conseguente ad una relativa perdita a livello spinale. Da questa definizione esulano le cause di perdita liquorale iatrogena, quindi quelle di natura post-chirurgica o post-procedurale interventistica. Il termine di ipotensione liquorale risulta in parte improprio e non corretto, in quanto nei pazienti affetti la pressione liquorale, misurata con puntura lombare, risulta in realtà spesso normale; ciò che è alterato è appunto la “volemia liquorale”. Dal punto di vista epidemiologico viene stimata una incidenza di 5/100.000 abitanti, con picco tra la quinta e la sesta decade di vita, con una prevalenza nel sesso femminile (1.5:1). I motivi di una sindrome da ipotensione liquorale sono tre: 1) un diverticolo a livello di una radice spinale, ovvero una soluzione di continuo a livello durale con formazione di una protusione aracnoidale, che può andare incontro a rottura. Questa condizione è associata solitamente a patologie del tessuto connettivo; 2) becchi osteofitosici, nel contesto spesso di ernie discali calcifiche, o in minor misura di calcificazioni del legamento giallo; 3) presenza di una fistola venosa-liquorale, malformazioni acquisite in cui si viene a stabilire una connessione tra lo spazio subaracnoideo e una adiacente vena epidurale. Tale condizione viene a crearsi nella maggior parte dei casi a livello del forame di coniugazione radicolare. La diagnosi di ipotensione liquorale è sia clinico-radiologica. La cefalea ortostatica rappresenta il sintomo principale; essa solitamente scompare con l’assunzione del clinostatismo. Altri sintomi sono associati con la disfunzione dei nervi cranici e/o spinali, in particolare diplopia, riduzione dell’acuità visiva, ipoacusia, parestesie agli arti. La RMN encefalo con mdc e la mielo-TC sono le indagini neuroradiologiche comunemente usate per la diagnosi. Il

trattamento della ipotensione liquorale può essere di tre tipi: 1) conservativo, che include stretto riposo a letto, idratazione e caffeina. I risultati di questo trattamento sono contrastanti, con risoluzione del quadro tra il 30% e il 70% dei casi; 2) l'epidural blood patch (EBP), procedura che consiste nell'iniezione di sangue autologo nello spazio peridurale con l'obiettivo di riparare la soluzione di continuo durale; 3) chirurgica, ovvero la riparazione diretta della perdita liquorale. Nei casi di ipotensione liquorale dovuta a danneggiamento della dura da becchi osteofitosici la relativa asportazione è prioritaria. L'approccio è in relazione alla fonte di compressione: in caso di calcificazioni del legamento giallo, è indicato un approccio posteriore con decompressione. Le ernie calcifiche dorsali vengono approcciate con una costotrasversectomia (se laterali) o con un approccio transtoracico (se mediane). Infine, in caso di fistola venosa/liquorale, può essere necessaria la legatura o il clipping della radice, soprattutto se a livello dorsale. L'evacuazione delle raccolte sottodurali viene trattata chirurgicamente solo se queste sono estremamente voluminose e sintomatiche; tuttavia, al fine della risoluzione del quadro e della prevenzione delle recidive, è prioritaria la riparazione della soluzione di continuo a livello durale.

## **Aspetti farmaco-economici**

Claudio Gasperini (Roma)

La Sclerosi Multipla è una malattia cronica che colpisce maggiormente la popolazione giovane adulta e presenta dei costi sociali enormi in termini di spese dirette legate al costo dei farmaci ed a spese indirette correlate alla mancata produttività del paziente e dei familiari del paziente stesso. Negli ultimi dieci anni si è assistito all'arrivo di nuovi farmaci ad alta innovazione tecnologica ed altri ancora stanno arrivando nell'armamentario terapeutico dei neurologi. Tale innovazione permetterà un miglior controllo della malattia riducendo la frequenza delle ricadute cliniche, la comparsa di nuove lesioni alla RMN e la progressione della disabilità". Tuttavia se da un lato abbiamo innovazione, dall'altro si affaccia il problema della sostenibilità economica. È quindi indispensabile una razionale ottimizzazione delle scarse risorse che si hanno a disposizione. Il clinico è chiamato a far valere la sua conoscenza nella lettura critica dei dati al fine di effettuare una valutazione bilanciata tra esigenze amministrative e innovazione e potenziali rischi per il paziente. Il ruolo del clinico è anche quello di trovare soluzioni organizzative atte a rendere efficiente l'integrazione delle nuove tecnologie nei percorsi di cura: in altri termini aiutare a razionalizzare la spesa non tanto spendendo poco, o peggio comprando le tecnologie che costano meno, quanto definendo percorsi di cura più efficienti e un uso sempre più mirato e appropriato delle terapie. La ottimizzazione delle risorse vede il clinico come attore cruciale nella capacità di rispettare la corretta appropriatezza terapeutica, adattando la scelta clinica ai diversi profili clinici dei pazienti e fornendo così una valida risposta alla richiesta amministrativa di un uso razionale delle risorse, tenendo in considerazione le esigenze del paziente e non operando solo una mera valutazione economica. In questo contesto, lo sviluppo del PDTA, percorsi terapeutici guidati, può supportare i clinici ad avvalersi di approcci terapeutici personalizzati e maggiormente adeguati ai diversi profili di pazienti.

## Eziopatogenesi e prognosi

Nicola Giannini (Pisa)

L'emorragia cerebrale non-traumatica costituisce circa il 15-20% (un 5% circa del totale sono sub-aracnoidee) di tutti gli stroke, con un'incidenza mondiale di circa 25 casi/100.000/anno ed una prevalenza di circa l'1.9% (raddoppiata nel periodo 1990-2010). Nei soggetti sotto i 45 anni, l'ictus emorragico si attesta al 40-45% degli eventi cerebrovascolari acuti. I principali fattori di rischio non modificabili sono il sesso maschile, la razza non-caucasica e l'età; i modificabili sono l'ipertensione arteriosa, il fumo, l'eccesso di alcool, l'uso di anticoagulanti orali. L'80% delle forme sono primitive da malattia dei piccoli vasi con rottura delle arterie perforanti in sede 'tipica' profonda oppure da angiopatia amiloidea (con sede perlopiù 'atipica' lobare). Entrambe possono essere precedute dalle microbleeds nelle diverse sedi. Il 20% circa è da imputarsi a cause secondarie quali tumori, malformazioni vascolari, coagulopatie, rTPA (infarcimenti) o cause più rare quali vasculiti, abuso di sostanze stupefacenti, sindrome da encefalopatia posteriore reversibile, infarti rossi da trombosi venosa cerebrale ed infezioni. Ad oggi la TC cranio resta il golden standard in termini di costo-efficacia per la diagnosi in urgenza di sanguinamento intracranico intraparenchimale, con una sensibilità e specificità vicine al 100%, non esistono infatti elementi clinici certi per fare diagnosi differenziale con l'ictus ischemico. L'angioTC è utile complemento diagnostico quando si debba escludere una malformazione vasale, specie nelle forme atipiche e nei soggetti giovani (in cui l'eziologia secondaria è più frequente). La prognosi dell'emorragia cerebrale è globalmente peggiore rispetto all'ictus ischemico, con un tasso di mortalità medio del 40-50% a 1 mese, sebbene il numero di decessi nel mondo sia andato calando nel periodo 1990-2010 con maggior decremento nei Paesi industrializzati; soltanto il 12-39% dei pazienti recupera l'indipendenza funzionale a 30 gg. Sull'outcome incidono svariati fattori legati alle caratteristiche demografico-anamnestiche del paziente (es. le emorragie in corso di anticoagulanti orali, specie il warfarin, sono a decorso peggiore), al volume iniziale della raccolta ematica intracranica, alla sede sovra/infratentoriale ed alle complicanze intrinseche, su tutte l'espansione dell'ematoma ed il cattivo controllo dell'ipertensione arteriosa. Altre sono l'edema perilesionale, il sanguinamento intraventricolare, le crisi epilettiche, la trombosi venosa profonda e le complicanze generali (iperglicemia, febbre). Sono stati elaborati diversi punteggi predittivi prognostici, di cui l'ICH score è uno dei più affidabili. Da non sottovalutare, oltre alla disabilità residua ed alle recidive (frequentemente più severe del primo evento), anche il rischio di demenza a lungo termine. L'emorragia intra-parenchimale non traumatica resta pertanto -in un momento storico dove forse l'ictus ischemico è protagonista indiscusso- di grande importanza nella patologia cerebrovascolare, richiedendo un attento monitoraggio del paziente ed adeguati interventi terapeutici già dalla fase iperacuta.

## **Le terapie complesse: criteri di selezione dei pazienti**

Enrico Grassi (Prato)

La varietà delle complicazioni motorie, psichiche e autonome che possono insorgere nel Parkinson avanzato restringe il ventaglio di opzioni terapeutiche e impone una terapia «su misura» per ciascun paziente. Per i pazienti il cui Parkinson in fase avanzata non può più essere controllato adeguatamente con il trattamento standard per via orale, esistono tre opzioni: l'apomorfina, la Duodopa (ambedue somministrate mediante una pompa) e la stimolazione cerebrale profonda. Ognuna di queste terapie presenta vantaggi e svantaggi. Tutte e tre a differenza della terapia orale discontinua, si fondano su un'efficacia continua e sulla massima costanza possibile del livello plasmatico dei farmaci. La corretta selezione dei pazienti diventa un requisito fondamentale per sfruttare al meglio le possibilità terapeutiche di ciascuna di queste opzioni.

## **Trattamento endovascolare: indicazioni/tecniche e risultati**

Guido Andrea Lazzarotti (Pisa)

L'emorragia subaracnoidea spontanea è dovuta nella maggioranza dei casi alla rottura di un aneurisma intracranico. Nel sospetto clinico di ESA la diagnosi neuroradiologica si effettua con l'esame TC cranio senza MdC, mentre l'esame angio-TC intracranico è fondamentale per stabilire presenza, numero, sede, dimensioni e morfologia aneurismatica. Se l'esame angio-TC non risulta dirimente è necessaria l'angiografia cerebrale che consente la più accurata valutazione della circolazione cerebrale, permette di diagnosticare altre cause meno frequenti di ESA e rappresenta l'esame migliore per valutare la presenza e la morfologia di un aneurisma intracranico rotto. Il trattamento dell'aneurisma rotto deve essere effettuato al più presto per prevenirne il rischio di risanguinamento, che rappresenta la più grave complicanza dell'ESA aneurismatica. Il trattamento può essere di due tipi: endovascolare o chirurgico. Il trattamento endovascolare viene eseguito dal neuroradiologo interventista in sala angiografica in anestesia generale abitualmente tramite accesso arterioso femorale mediante cateterismo coassiale sotto guida fluoroscopica delle arterie intracraniche attraverso le arterie carotidi o vertebrali. Il trattamento classico, praticato da una trentina di anni, consiste nel posizionamento attraverso un microcatetere di spirali metalliche a distacco controllato nella sacca aneurismatica (coiling) per provocarne la progressiva trombosi. Grazie al progresso tecnico e tecnologico, particolarmente rapido negli ultimi anni, è attualmente possibile trattare anche aneurismi complessi o con colletto largo mediante tecniche ricostruttive che prevedono l'utilizzo di speciali cateteri con palloncino o stent intracranici dedicati, al fine di mantenere le spirali all'interno della sacca aneurismatica garantendo la pervietà dell'arteria portante. In particolare uno speciale tipo di stent di nuova generazione a bassa porosità detto "flow-diverter" consente di trattare anche aneurismi prima intrattabili senza sacrificare l'arteria portante se non in modo palliativo quali aneurismi fusiformi, disseccanti o blister-like. Il limite all'utilizzo degli stent per il trattamento degli aneurismi intracranici in quadro di ESA è dovuto alla necessità di sottoporre il paziente a terapia antiaggregante piastrinica per evitare complicanze trombo-emboliche. Un

vantaggio rispetto al trattamento di semplice coiling è invece la maggior percentuale di occlusione aneurismatica e il minor tasso di recidive nel tempo. L'eventuale residuo aneurismatico, qualora presente, potrebbe seppur raramente richiedere un secondo intervento in elezione finalizzato alla completa esclusione aneurismatica. I pazienti sottoposti a trattamento endovascolare necessitano pertanto di un percorso di follow-up neuroradiologico variabile per modalità e durata che prevede controlli generalmente mediante esame angio-RM.

## **L'edema cerebrale massivo nello stroke emisferico**

Laura Lipa (Siena)

La craniectomia decompressiva (DC) nello stroke ischemico è una procedura chirurgica di documentata efficacia in termini di riduzione di mortalità nei casi con ipertensione endocranica non responsiva a trattamento medico. A seconda dei fattori considerati (età, timing, territori coinvolti) sono state evidenziate notevoli disparità di outcome. La relazione si concentra su una review della letteratura corrente, delle raccomandazioni disponibili e di possibili prospettive future, senza tralasciare l'aspetto di decisione condivisa - sia multidisciplinare che, soprattutto, con i soggetti direttamente interessati.

## **Malattie neuromuscolari**

Michelangelo Maestri Tassoni (Pisa)

Nelle malattie neuromuscolari numerose terapie innovative sono state approvate o sono in fase 2-3 negli ultimi anni. Nell'atrofia muscolare spinale, il nusinersen, che modifica lo splicing dell'mRNA della survival motor neuron 2 (SMN2) è stato approvato nel 2017 in Europa mentre la piccola molecola somministrabile per bocca risdiplam è testata negli studi di fase 2 e 3. Ataluren è il primo farmaco per la distrofia muscolare di Duchenne con mutazione con stop del codone prematuro e la sua indicazione è stata allargata fino all'età di 2 anni. Nella miastenia gravis, numerose sperimentazioni di fase 2 e 3 riguardano anticorpi monoclonali e farmaci biologici nelle forme refrattarie e solo l'eculizumab ha al momento l'indicazione in Europa. Numerosi altri composti e approcci terapeutici (es. immunosoppressione nella malattia di Pompe con reazione immunologica alla alglucosidasi alfa, idebenone nella distrofia muscolare di Duchenne) sono in corso di sperimentazione. L'approccio multidisciplinare e orientato al paziente restano fondamentali in questi malati per migliorare la qualità di vita e rispondere ai bisogni e alle complicanze che si stanno modificando, ma questi farmaci possono far pensare a una rivoluzione terapeutica.



## **Rete ospedale-territorio per la diagnosi e la terapia**

Michelangelo Maestri Tassoni (Pisa)

LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO: UNA PATOLOGIA CRONICA EMERGENTE - La sindrome delle apnee ostruttive è un disturbo respiratorio caratterizzato dalla comparsa, durante il sonno, di episodi ripetuti di chiusura completa (apnea) o parziale (ipopnea) delle vie aeree extratoraciche associati a fasi desaturazioni dell'emoglobina arteriosa; tra le sue complicanze vi sono in primo luogo l'eccessiva sonnolenza diurna e un aumentato rischio cardio e cerebrovascolare. L'OSAS è la più frequente causa medica di eccessiva sonnolenza diurna e con questa responsabile del 21,9% degli incidenti stradali. Si può stimare che in Toscana circa 750.000 persone tra i 40 e gli 85 anni siano affetti da OSAS. I centri Toscani che si occupano di OSAS sono pochi e la capacità di offerta diagnostica e terapeutica appare insufficiente a soddisfare la domanda anche in considerazione di quanto stabilito dalla recente normativa per la patente in materia di idoneità psico-fisica alla guida. Viste le differenti opzioni terapeutiche per l'OSAS, appare sempre più necessaria una organizzazione multidisciplinare e multiprofessionale, sia per proporre le più recenti opzioni terapeutiche che per condividere le migliori pratiche e organizzazione di percorsi. Tale modello organizzativo ed il percorso definito necessitano di un costante coordinamento e della messa in rete dei vari setting di strutture ambulatoriali e ospedaliere, presenti ed operanti sul territorio regionale, dedicati alle diverse fasi diagnostica, terapeutica e di follow up per l'OSAS. Sembra quindi opportuno proporre un modello gestionale, riconducibile a quello del Chronic Care Model (CCM) strutturato in rete, con diverse fasi funzionalmente connesse tra loro ed operanti sull'intero territorio regionale, secondo un percorso assistenziale strutturato, per garantire uniformità di comportamenti fra operatori, equità di accesso alle cure, -appropriatezza organizzativa, diminuzione dei tempi di presa in carico e di svolgimento del percorso, definito dalla sequenza spaziale e temporale delle attività.

## **Introduzione: Scenario terapeutico attuale nella Sclerosi Multipla**

Luca Massacesi (Firenze)

I principi attivi di fatto utilizzabili in Italia per la terapia della sclerosi multipla (SM) recidivante remittente (RR), sono attualmente 10, più altri due in lista farmaci di "uso consolidato, ex lege 648". A questi si aggiungono due ulteriori trattamenti comunemente usati off label.

I criteri di rimborsabilità AIFA (a loro volta basati sulle indicazioni di prescrivibilità EMA), hanno determinato un posizionamento dei suddetti trattamenti su due linee: - una di farmaci più maneggevoli in termini sia di sicurezza che di tollerabilità, ma con efficacia mediamente marginale o bassa; - una seconda di farmaci meno maneggevoli, ma più efficaci. A questi - in alcuni centri - si è aggiunta la possibilità una terza linea di trattamento rappresentata dal trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (a HSCT). Tuttavia, la mancanza di studi comparativi prospettici tra farmaci appartenenti alla stessa "linea", rende molto difficile la scelta del più adatto all'interno di tale "linea", determinando

nella pratica clinica frequenti difficoltà ai neurologi nella scelta della terapia nelle varie tipologie di pazienti.

Questo è determinato dalla normativa Europea del 2004 (EU regulation n. 726/2004), sulla quale si basano i criteri di approvazione dell'EMA, per la quale l'approvazione di un farmaco può essere basata solo su una dimostrazione di efficacia (e sicurezza), non richiedendo dimostrazioni di superiorità verso farmaci eventualmente già approvati per la stessa indicazione, né in termini efficacia né semplicemente di sicurezza o costi. Questa norma quindi, determina che ogni nuovo farmaco approvato per una data indicazione, non necessariamente rappresenta un miglioramento rispetto a quanto precedentemente disponibile. Per questo motivo negli ultimi anni – anche quando erano già presenti in Europa farmaci efficaci per la SMRR - EMA ha approvato nuovi farmaci per questa indicazione anche solo sulla base di studi di efficacia verso placebo (svolti in gran parte in paesi dove i farmaci già presenti non venivano rimborsati), o al massimo sulla base di confronti verso farmaci di “prima linea” (nel caso di nuovi farmaci, potenzialmente meno sicuri), privando la comunità scientifica di studi comparativi informativi. Infatti le linee guida Europee ed USA sui trattamenti della SMRR recentemente pubblicate, in sostanza non sono state in grado di dare alcuna indicazione basata su evidenze, relativa alla scelta dei vari farmaci disponibili.

Quindi – in assenza di sperimentazioni comparative dirette – nella pratica clinica il neurologo deve basare le sue scelte su evidenze sperimentali spesso deboli (metanalisi; studi clinici osservazionali comparativi retrospettivi) o su ipotesi basate sulle conoscenze relative ai meccanismi biologici della malattia e farmaco-dinamica/cinetica del farmaco.

Se l'utilità delle metanalisi è bassa, in quanto le caratteristiche cliniche e demografiche delle popolazioni di pazienti inclusi in momenti storici diversi non sono comparabili, i diversi metodi di studio osservazionali possono essere utili ed informativi. Comunque, per generare ipotesi razionali di utilizzazione dei farmaci, a questi dati è necessario affiancare quanto ricavabile dalle ormai approfondite conoscenze sull'immunopatogenesi e della storia naturale della malattia.

## **Definizione e approcci terapeutici**

Francesca Massaro (Prato)

Circa l'8% dei pazienti con Sclerosi Multipla Remittente Recidivante presenta un decorso più aggressivo della malattia in cui si assiste ad un rapido accumulo di deficit fisici e cognitivi, spesso nonostante il trattamento con uno o più farmaci disease modifying. Sfortunatamente al momento non esiste uniformità nella definizione stessa di questi pazienti altamente attivi ma data la rapida evolutività del quadro gli esperti concordano nel prendere decisioni terapeutiche in urgenza ribaltando i paradigmi convenzionali del trattamento ed utilizzando farmaci capaci di eliminare le cellule responsabili della malattia. Non esiste un algoritmo di trattamento condiviso per le forme aggressive e nessuno dei trials dei maggiori farmaci in commercio si è focalizzato su questo sottogruppo specifico di pazienti; solo casistiche limitate di pazienti ed analisi post hoc degli studi registrativi hanno permesso di estrapolare dati a riguardo. Accanto a terapie ormai note ed efficaci anche

nelle forme aggressive come il natalizumab, che richiedono comunque una somministrazione cronica e la cui efficacia termina al cessare della somministrazione stessa, negli ultimi anni l'armamentario farmacologico per il trattamento della sclerosi multipla si è arricchito di molecole, come alemtuzumab e cladribina, che per il loro peculiare meccanismo d'azione possono essere somministrate per brevi periodi pur essendo capaci di un effetto terapeutico a lungo termine che va oltre la durata della somministrazione, introducendo così il concetto di terapie di immunoricostituzione (IRT). Le caratteristiche del paziente, quali ad esempio il desiderio di gravidanza, le precedenti terapie immunosoppressive, la sieropositività al JC virus, e soprattutto una stretta aderenza ad un programma di monitoraggio clinico e strumentale di possibili effetti collaterali che possono verificarsi anche dopo anni dall'ultima somministrazione del farmaco, sono fattori indispensabili nel determinare la scelta del trattamento più appropriato nel percorso terapeutico del singolo paziente.

## **Malattie da accumulo**

Andrea Mignarri (Grosseto)

Vengono presentate due malattie caratterizzate da accumulo di ossisteroli neurotossici, la xantomatosi cerebrotendinea (CTX) e la paraparesi spastica tipo 5 (SPG5). Si tratta di due patologie accomunate da una disfunzione nella biosintesi degli acidi biliari, dalla presenza di segni neurologici invalidanti e dalla disponibilità di un trattamento specifico. In entrambe le forme è fondamentale una diagnosi tempestiva con precoce inserimento della terapia. I farmaci usati nella CTX (acido chenodesossicolico) e nella SPG5 (statine ed ezetimibe) riducono l'accumulo di ossisteroli e sono in grado di stabilizzare il quadro clinico e molti parametri di laboratorio e strumentali.

## **Ipertensione endocranica primitiva - Aspetti neuroradiologici**

Lucia Monti (Siena)

**SCOPO:** La clinica dell'ipertensione intracranica idiopatica e dell'idrocefalo comunicante può risultare difficilmente inquadrabile. Lo studio RM della dinamica liquorale sia dal punto di vista qualitativo che quantitativo può fornire indicazioni importanti per la gestione medica o chirurgica del paziente. **MATERIALI E METODI:** È stato eseguito uno studio retrospettivo dei soggetti sottoposti a valutazione del flusso liquorale nel sospetto clinico di ipertensione intracranica idiopatica e dell'idrocefalo comunicante. L'arco temporale è stato di 6 anni di attività diagnostica. La revisione è stata fatta su 1120 esami per studio del flusso liquorale e 98 pazienti sono stati selezionati per storia clinica di ipertensione intracranica idiopatica e dell'idrocefalo comunicante. Come gruppo di controllo sono stati considerati 25 soggetti sani coerenti per età. **RISULTATI:** Nei pazienti (98) inquadrati per ipertensione intracranica idiopatica e dell'idrocefalo comunicante, sia per criteri clinici che RM, non è stata rilevata alcuna correlazione tra i risultati morfologici della risonanza magnetica e il volume acqueduttale (VA), mentre confrontando con soggetti sani, l'VA era significativamente più basso. La velocità di picco erano significativamente più alti rispetto

al gruppo normale, il rapporto dei due flussi con direzione opposta a livello acuedotto del Silvio era significativamente inferiore **CONCLUSIONE:** Nei quadri di ipertensione intracranica idiopatica e dell'idrocefalo comunicante sono stati rilevati aumenti significativi della velocità di picco e con il rapporto del volume dei flussi di entrata ed uscita tra l'ambiente sovra e sottotentoriale.

## **Le principali vasculopatie infiammatorie del SNC: classificazione e fisiopatologia**

Serena Nannucci (Pistoia)

The main central nervous system inflammatory vasculopathies: classification and pathophysiology.

Vasculitides are a wide and heterogeneous group of inflammatory diseases that can involve central nervous system (CNS), exclusively or in the context of systemic syndromes. For many forms of CNS vasculitis, little is known about the pathophysiology, but the typical histopathological core comprises an inflammatory infiltrate within (not just around) the vessel wall, associated with destructive mural changes (fibrinoid necrosis), precipitating development of aneurysms or vascular occlusion with infarction, which account for the clinical manifestations. Among a number of proposed attempts of classification, usually inflammatory vasculopathies are distinguished based on the size of the mainly involved vessels and, specifically regarding CNS vasculitides, they are classified in primary and secondary ones. The primary or isolated CNS vasculitis is a rare condition characterized by an exclusive involvement of CNS and a consequent complex differential diagnosis with many other vascular (primarily the reversible cerebral vasoconstriction syndrome) or inflammatory demyelinating diseases. Primary or secondary vasculitides involving CNS may cause acute cerebrovascular events, ischemic or hemorrhagic, usually in young and middle age, seizures, headache, delirium and cognitive impairment. Therefore, an early diagnosis of CNS vasculitis is essential to treat and prevent clinical manifestations that may be severe with a great impact in terms of survival and disability. When the suspicion of an inflammatory vasculopathy involving CNS arises, an extensive diagnostic work-up have to be performed, including laboratory test (on blood and cerebrospinal fluid), an accurate systemic radiological and neuroimaging examination (usually comprising standard morphological imaging and nuclear medicine technics) and, in specific cases, other instrumental evaluations (such as electroencephalogram and electromyography). However, in many cases, the gold standard for diagnosis of CNS vasculitides is biopsy. In particular, when primary CNS vasculitis is suspected, cerebral and meningeal biopsy is the gold standard and, in order to potentiate its sensitivity, an optimum biopsy should consist of samples of dura, leptomeninges, cortex and white matter. A correct diagnosis is also essential because of the peculiarity of available treatment strategies, comprising steroids and immunosuppressive drugs. In this sense, a more in-depth knowledge about pathophysiology of the different vasculitides involving CNS seems to be necessary to improve therapeutic approaches in order to obtain more selective effects with a consequent higher degree of tolerability.

## **Linee guida di profilassi farmacologica**

Alessandro Napolitano (Lucca)

I pazienti emicranici che presentano episodi cefalalgici molto frequenti, disabilitanti e/o che non rispondono o presentano effetti collaterali con i farmaci sintomatici sono candidati alla terapia di profilassi. Tutte le linee guida sono concordi nell'affermare che la scelta di iniziare un trattamento di prevenzione, oltre che sui fattori suddetti, si debba basare sulle preferenze e le aspettative del paziente, sulla presenza di comorbidità o di trattamenti concomitanti, tenendo in considerazione che alcuni farmaci sono controindicati in donne fertili che non utilizzino validi sistemi contraccettivi. I principi fondamentali del trattamento con farmaci orali consistono nell'utilizzare un farmaco evidence-based, nella titolazione lenta e nel prevedere un periodo di trattamento di almeno 3 mesi prima di valutarne l'efficacia, utilizzando misure di outcome basate su scale validate. Purtroppo l'efficacia della terapia farmacologica è spesso limitata e pertanto negli ultimi anni sono stati proposti terapie di neuromodulazione o non farmacologiche e trattamenti iniettivi, sia con tossina botulinica che con farmaci biologici. L'ultima linea guida dell'America Headache Society (Headache 2019;59:1-18) tenta di integrare questi trattamenti innovativi nella pratica clinica dei cefalalgologi.

## **L' impatto della PET per amiloide nel management del paziente con demenza**

Valentina Nicoletti (Pisa)

Fin dalla sua scoperta, sono note le caratteristiche neuropatologiche distintive della Malattia di Alzheimer (MA): le placche senili ed i grovigli neurofibrillari, costituiti rispettivamente da placche fibrillari di beta-amiloide 1-42 ( $\beta$ A) e accumuli di proteina tau fosforilata (p-TAU). I progressi tecnologici e lo studio dei modelli genetici di MA ha portato all'elaborazione dell'ipotesi della "cascata amiloidea" come meccanismo etiopatogenetico della MA in cui la deposizione extraneuronale di  $\beta$ A rappresenta la condizione "sine qua non" si può parlare di MA. Sebbene recentemente nuove conoscenze in merito alla proteina tau e il fallimento della maggioranza dei trial sperimentali con farmaci anti-amiloide stanno mettendo a dura prova l'ipotesi della cascata amiloidea, le placche di  $\beta$ A rimangono un marcatore fondamentale (anche se non esclusivo) della MA. Questo marcatore che in passato potevamo identificare solo al momento dell'esame autoptico, oggi può essere valutato in vivo con l'uso di traccianti PET in grado di legarsi ai depositi di amiloide fibrillare a livello corticale (oltre che a quella presente nella parete dei vasi cerebrali). Il primo tracciante prodotto nel 2004 in grado di legare la  $\beta$ A è stato il Pittsburgh compound B (PiB) il cui uso è stato limitato a centri di ricerca dalla breve emivita del carbonio marcato ( $^{11}\text{C}$ ). Successivamente sono stati sviluppati traccianti fluorinati ( $^{18}\text{F}$ ) ad emivita più lunga che sono stati approvati per l'uso clinico. Nella pratica clinica la PET con tracciante per  $\beta$ A (AMI-PET) deve essere inserita nell'ambito di un adeguato work-up diagnostico, gestito da un esperto in demenza. Ad oggi plurimi studi valutano l'impatto clinico della AMI-PET attraverso l'identificazione di alcuni indicatori: la percentuale di cambiamento della diagnosi pre AMI-PET, la confidenza della diagnosi e il cambiamento

nella gestione del paziente prima e dopo esecuzione di AMI-PET. Studi diversi mostrano proporzioni diverse in relazione ai criteri di selezione dei pazienti. Nel 2013 l'Amyloid Imaging Taskforce, per fornire una guida agli specialisti che si occupano di demenza hanno proposto gli Appropriate Use Criteria (AUC) che identificano le circostanze in cui è utile prescrivere AMI-PET. Queste sono rappresentate principalmente da casi ad esordio giovanile (<65anni), casi di MA atipica e con incertezza diagnostica dopo adeguato work-up sotto la guida di un esperto in demenza. Maggiore è l'incertezza diagnostica prima della AMI-PET, maggiore è la percentuale di modificazione della diagnosi formulata pre-PET. Si riscontra inoltre elevata concordanza, tra il 93 e il 99%, tra diagnosi post AMI-PET e il risultato di AMI-PET stessa, sebbene la maggior parte degli studi non presenta una conferma autoptica della diagnosi finale. Anche le modifiche gestionali sono variabili da studio a studio e riguardano principalmente l'inizio o la discontinuazione delle terapie sintomatiche per MA. Dibattuto il ruolo della AMI-PET nel Mild Cognitive Impairment in cui secondo le Canadian Consensus Guidelines tale strumento dovrebbe essere applicato in quei casi in cui l'esperto in demenza ritiene ci possano essere ripercussioni gestionali significative dalla conoscenza della presenza di placche corticali di  $\beta$ A. MCI potrebbero beneficiare di AMI-PET in relazione ai reperti più sfumati agli altri esami diagnostici quali PET-FDR, MRI.

## **Cronicità ed acuzie: gli spazi della Neurologia nel sistema dipartimentale delle aziende sanitarie**

Pasquale Palumbo (Prato)

La neurologia territoriale dopo la riforma RT (LR n° 84 del 28 dic 2015) ha acquisito un nuovo ruolo, recuperando quell'identità che si era persa dentro i dipartimenti di medicina. Oggi possiamo dire che abbiamo fatto bene nel 2015 a porre la questione dei dipartimenti neurologici, che poi si sono realizzati nelle aree dipartimentali delle aziende sanitarie territoriali. Esistono disomogeneità sul territorio regionale con neurologie aggregate alle geriatriche nell'ASL Toscana Centro ed alle cardiologie nelle Aziende Sanitarie Nord Ovest e Sud Est; anche le Aziende Universitarie presentano tra loro delle evidenti disomogeneità organizzative. La nuova organizzazione ha, comunque, spinto le neurologie dei diversi territori messi in rete a confrontarsi, integrarsi, darsi delle regole organizzative comuni e condividere progetti e programmi. Questo scenario sta permettendo alla nostra disciplina di disegnare una nuova mission ed un nuovo modello organizzativo, sia nell'acuzie che nella cronicità, di cui il management ne deve tener conto. Nel corso della presentazione vengono analizzati alcuni aspetti del nostro impegno nei setting: ospedaliero, dell'emergenza urgenza e territoriale. Viene poi messa in evidenza l'importanza del Day Service, quale dimensione organizzativa deputata ad accogliere le patologie neurologiche acute o riacutizzate che non richiedono un ricovero ospedaliero, quelle subacute dopo la dimissione ospedaliera e quelle croniche di solito seguite in ambito ambulatoriale. L'altro aspetto strategico è l'utilizzo delle potenzialità della telemedicina. Infatti l'aspetto più critico della disomogenea distribuzione della presenza neurologica negli ospedali è rappresentato dai sintomi, dalle sindromi e dalle patologie iperacute che in Pronto Soccorso richiedono la competenza neurologica per assicurare rapidità ed appropriatezza diagnostica e terapeutica. All'interno del dipartimento neurologico devono essere

individuare le equipe che assicurano una presenza h 24 ed in grado di erogare teleconsulti urgenti agli ospedali sprovvisti della competenza neurologica. E' ovvio che le potenzialità delle reti telematiche possono essere, ed in parte lo sono già, utilizzate anche nel setting ospedaliero ed in quello ambulatoriale. In conclusione si può affermare che: 1) il dipartimento delle aziende sanitarie che mette in rete le neurologie territoriali ha l'opportunità di riorganizzare i servizi neurologici secondo criteri più omogenei e coerenti tra loro; 2) l'elemento centrale è provare a ridisegnare la mission neurologica ed i modelli clinici assistenziali delle patologie neurologiche acute e croniche negli ambiti dell'emergenza urgenza, ospedaliero e territoriale; 3) due elementi strategici che possono rafforzare il ruolo del dipartimento neurologico sono il Day Service e la Telemedicina; 4) il Day Service è strategico per dare risposte appropriate che coniugano efficienza (es. riduzione del ricovero ospedaliero) ed efficacia (migliore qualità correlata alla presa in carico e continuità clinico assistenziale) mentre la Telemedicina può essere più congeniale nel garantire equità ed uniformità di accesso alle prestazioni.

## **Il monitoraggio della pressione intracranica nel trauma cranico grave**

Luigi Pansini (Firenze)

Il primo monitoraggio invasivo della pressione intracranica è stato introdotto ad inizio degli anni '50 presso la clinica Salpêtrière di Parigi, da Jean Guillaume e Pierre Janny. Da allora è entrato sempre di più nella pratica clinica comune neurochirurgica e neuroanestesiologica come misurazione indispensabile nei pazienti con trauma cranico grave. In letteratura possiamo trovare numerosi articoli scientifici che testimoniano come questa invenzione sia stata una pietra miliare nella nostra comprensione riguardo la fisiopatologia della pressione intracranica, sia in condizioni normali che, in particolare, in seguito a noxae patogene. E' tutt'ora oggetto di discussione l'importanza del valore numerico della PIC e la morfologia della curva pressoria nel porre o meno indicazioni chirurgiche o di terapia medica intensiva nei pazienti con trauma cranico grave. Questa presentazione prende in esame un riassunto dell'argomento in questione, citando gli articoli più importanti presenti in letteratura e tracciando la strada che un clinico moderno dovrebbe seguire, alla luce delle conoscenze attuali sulla pressione intracranica e sul suo monitoraggio.

## **Nuovi farmaci e terapia personalizzata nella Sclerosi Multipla**

Livia Pasquali (Pisa)

"Nuovi farmaci e terapie personalizzate nella Sclerosi Multipla" L. Pasquali\*, A. Amidei\*, E. Dini\*, E. Merico\*, U. Bonuccelli\*, G. Siciliano\* \*UOC Neurologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, 56126, Pisa, Italia Negli ultimi anni lo scenario terapeutico della Sclerosi Multipla si è molto arricchito fornendo al clinico la possibilità di personalizzare puntualmente la terapia di fondo. In quest'ottica resta fondamentale in prima istanza e in ogni singolo caso scegliere se attuare una terapia di escalation o una terapia di induction. Il primo approccio consiste nell'utilizzo di terapie a

minore efficacia ma anche minori rischi, a partire da Interferone e Copolimero fino ai più recenti Dimetilfumarato e Teriflunomide; viene riservato ai pazienti naive con caratteristiche prognostiche di malattia più favorevoli. In questi pazienti sarà altresì importante il successivo monitoraggio clinico e radiologico in modo da individuare precocemente il paziente subresponder e passare quindi ad una terapia di mantenimento più efficace come Fingolimod, Natalizumab o il più recente Ocrelizumab. Il secondo approccio, riservato al paziente naive ad elevata attività di malattia e con fattori prognostici sfavorevoli, consta di una intensa immunosoppressione che punta al reset di un sistema immunitario ancora non sposto a trattamenti. In questo ambito si inseriscono Alemtuzumab, Cladribina e in casi molto selezionati il trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Inoltre l'avvento di Ocrelizumab ha dato un'opportunità terapeutica nei pazienti con forma di malattia primariamente progressiva di recente diagnosi e con attività radiologica di malattia, forma di malattia orfana fino a pochi mesi fa. Mancando studi nella pratica clinica di switch da farmaci di prima linea a farmaci di seconda linea e di confronto diretto di efficacia tra le seconde linee è difficile stabilire un approccio univoco e a guidare la scelta del clinico saranno anche le caratteristiche individuali, le abitudini di vita e le differenze di genere del singolo paziente. BIBLIOGRAFIA [1]. Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol.* 2018 Jun;31(3):233-243. [2]. Graf J, Aktas O, Rejdak K, Hartung HP. Monoclonal Antibodies for Multiple Sclerosis: An Update. *BioDrugs.* 2019 Feb;33(1):61-78.

## **Controversie sulla diagnosi precoce della sclerosi multipla**

Luisa Pastò (Firenze)

The McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis (MS), first introduced in 2001 with revisions in 2005, 2010, and 2017, continue to evolve. The recently published 2017 revisions may facilitate earlier fulfillment of the diagnostic criteria for relapsing-remitting Multiple sclerosis (MS). However, confirming a diagnosis of MS is not always straightforward. Clinical heterogeneity along with a lengthy differential diagnosis results in the not infrequent incorrect assignment of a diagnosis of MS. While MS is a common disease, the astute clinician needs to be aware of alternative diagnoses, such as functional neurologic disorders, migraine, and vascular disease, along with uncommon inflammatory, infectious, and metabolic disorders that may mimic MS. All versions of the McDonald criteria have required “no better explanation” for the clinical picture before making a diagnosis of MS. The 2017 McDonald criteria include several new recommendations to reduce potential for misdiagnoses and they should be used for the types of patients in which validation studies were performed, specifically those patients who present with typical demyelinating syndromes. Validation studies for the 2017 McDonald criteria were conducted largely in “patients under 50 within Europe, United States, and Canada”. Therefore, application of the criteria should be approached cautiously in patients over 50 years old (or under 11) and in non-Caucasian populations. However identification of a syndrome typical for MS-related demyelination in a patient with an appropriate demographic profile is not sufficient to confirm a diagnosis of MS using McDonald criteria. Thoughtful evaluation of the differential diagnosis with specific assessment for the presence of clinical or radiologic red flags, findings that are may be atypical for a diagnosis



of MS, is critical. Atypical presentations necessitate further consideration before making the diagnosis of MS. Misinterpretation of MRI findings is a frequent contributor to misdiagnosis of MS. MRI is crucial in the diagnosis of MS, revealing the dissemination in space and time of white matter lesions (WMLs) and helping to rule out alternative diagnoses. MRI lesion characteristics were defined for which McDonald criteria would be expected to perform with accuracy. However, 2017 revisions, which now include assessment for cortical lesions, and the inclusion of symptomatic lesions and positive oligoclonal bands for the fulfillment of diagnostic criteria, may have the potential to lead to misdiagnosis of MS if not applied appropriately. Gherdes et al. (Nature Review Neurology 2018) suggest the mnemonic iMIMICs to remember the atypical MRI features that indicate a diagnosis other than MS: Meningeal enhancement, Indistinct (ill-defined) lesions that increase in size over time, Macroleads and microbleeds, Infarcts, Cavities, Symmetrical lesions that spare U fibres, siderosis and extensive spinal cord lesions suggest diagnoses other than MS. The 2017 McDonald criteria integrates issues relating to MS misdiagnosis and incorporates specific recommendations for its prevention more prominently than prior criteria. In patients with atypical clinical presentations, the revised McDonald criteria may not be readily applied. In those situations, further evaluation or monitoring rather than immediate diagnosis of MS is prudent.

## **Indicazioni e timing della terapia chirurgica degli aneurismi cerebrali rotti**

Paolo Perrini (Pisa)

Indicazioni e timing della terapia chirurgica degli aneurismi cerebrali rotti Paolo Perrini Neurochirurgia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana La pubblicazione dell'International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) nel 2005 ha modificato radicalmente il trattamento degli aneurismi rotti nei paesi occidentali. Tale studio ha documentato una riduzione del rischio di poor outcome del 7.4% nei pazienti trattati per via endovascolare con un vantaggio sulla sopravvivenza mantenuto per i successivi 7 anni. Il rischio di epilessia è risultato ridotto nei pazienti embolizzati, mentre il rischio di risanguinamento è risultato aumentato rispetto ai pazienti operati. Il Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT) ha successivamente analizzato l'outcome dei pazienti trattati con le due metodiche in un singolo centro di eccellenza per entrambi i trattamenti. Da questo studio è emerso che dopo 6 anni dal trattamento l'outcome clinico tra i due gruppi è sovrapponibile mentre la percentuale di completa oblitterazione dell'aneurisma è maggiore nei pazienti operati. Lo studio CARAT (Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment) ha documentato un rischio di rottura successivo al trattamento di 1.3% dopo clipping e di 3.4% dopo coiling. Valutati nel complesso questi dati indicano che il trattamento degli aneurismi rotti è in una fase evolutiva. Dai dati di letteratura emerge come il trattamento degli aneurismi rotti deve essere effettuato nelle prime ore dalla rottura per evitare il rilevante rischio di risanguinamento. Mentre il trattamento endovascolare si è rivelato estremamente efficace per gli aneurismi di diametro inferiore a 10 mm, il coiling risulta più complesso negli aneurismi very small (<3 mm), per i quali l'opzione chirurgica mantiene un ruolo rilevante. Dato il non trascurabile rischio di complicanze peri-procedurali nel trattamento degli aneurismi di biforcazione di cerebrale media, il trattamento chirurgico rimane la metodica

di scelta per questa sede, anche nei casi in cui non è presente un ematoma intracerebrale. Il trattamento degli aneurismi rotti complessi (giganti o con coinvolgimento di rami nel colletto) rimane una sfida sia con per la chirurgia che per il trattamento endovascolare. La scelta del miglior trattamento per il singolo paziente è multifattoriale e include la valutazione della sede, dimensione, forma e orientamento dell'aneurisma, della tortuosità dei vasi prossimali, delle calcificazioni a livello del colletto, del rapporto neck/dome, dell'età del paziente, della condizione neurologica e dell'esperienza locale. I migliori risultati del trattamento degli aneurismi rotti si ottengono quando le due metodiche sono utilizzate in modo interscambiabile e quando necessario in modo complementare con l'obiettivo di minimizzare le complicanze peri-procedurali.

## **Criteri clinico-neurofisiologici per la diagnosi di neuropatie sensitive con e senza dolore: il modello della neuropatia amiloidosica da mutazioni nel gene TTR**

Selina Piazza (Massa)

Le neuropatie periferiche sono patologie causate da molteplici condizioni, sia genetiche che acquisite, che agiscono sulle varie componenti del nervo periferico, con meccanismi eziopatogenetici differenti, determinando reperti neurofisiologici di danno assonale, demielinizante o misto. Possono essere classificate in sensitivo-motorie, elusivamente sensitive o motorie, autonome. Da un punto di vista clinico, le neuropatie sensitive determinano una serie di sintomi e segni, strettamente correlati al tipo di fibra nervosa interessata. L'interessamento delle fibre sensitive dei cordoni posteriori è responsabile di atassia sensitiva, turbe dell'equilibrio con frequenti cadute, deficit della propriocezione. L'interessamento delle fibre sensitive del fascio spino-talamico è responsabile di turbe della sensibilità termica e tattile superficiale. Esistono diverse condizioni patologiche responsabili di neuropatia sensitiva. Tra queste, per la particolarità di espressione nell'ambito di un interessamento multi-distrettuale e per la prognosi spesso rapidamente infausta, merita di essere annoverata la neuropatia periferica in corso amiloidosi da mutazione della transtiretina (ATTR-PN). Da un punto di vista clinico, la patologia è caratterizzata da neuropatia periferica prima sensitiva e poi sensitivo-motoria, disautonomia, cardiopatia, nefropatia, interessamento oculare. La modalità di trasmissione è autosomica dominante, anche se sono descritte mutazioni de novo, in pazienti senza storia familiare e con esordio di patologia dopo i 50 anni. La diagnosi è confermata, oltre che dalla storia clinica, dalla ricerca di depositi di amiloide in biopsie di tessuto sottocutaneo periombelicale, di mucosa gastrica o rettale, di nervo surale, di grasso peritendineo e dall'esame del DNA. In casi selezionati, la terapia riconosciuta è basata sul trapianto di fegato, sull'utilizzo di farmaci stabilizzanti i tetrametri di amiloide o, più recentemente e ancora in fase di studio, sulla terapia genica. Altre condizioni patologiche possono essere responsabili di neuropatia periferica sensitiva. Le sindromi paraneoplastiche sono condizioni patologiche associate alla presenza di un tumore, ma non direttamente causate dalla progressione dello stesso. L'ipotesi eziopatogenetica attualmente accreditata è quella immuno-mediata. Per esempio, una neuropatia sensitiva assonale, con positività per gli ANNA-1 (Hu), si associa nell'83% dei casi alla presenza di un tumore, tipicamente un carcinoma a piccole cellule del polmone. Una neuronopatia

sensitiva da danno dei neuroni dei gangli dorsali, è riportata nel 30-40% dei pazienti in trattamento chemioterapico (CIPN), con farmaci neurotossici, quali platino e derivati, alcaloidi della vinca e taxani. Una neuropatia sensitiva può essere la prima manifestazione nelle gammopatie monoclonali, sia benigne quali la gammopatia monoclonale di incerto significato, che maligne quali il mieloma multiplo e o la macroglobulinemia di Waldenstrom. Il 3-4% della popolazione generale sopra 50 anni ha una gammopatia monoclonale e la forma più frequentemente associata a neuropatia è la gammopatia IgM. Il 50% di questi pazienti presenta IgM anti MAG. Il 25-30% degli stessi è gravemente disabile a 10 anni dalla diagnosi.

## **Il neurochirurgo: quando e perché**

Francesco Pieri (Livorno)

Il ruolo del neurochirurgo nella gestione del paziente affetto da ictus emorragico appare ancora oggi controverso. Se infatti è ben chiaro che un intervento neurochirurgico possa garantire un'adeguata perfusione cerebrale prevenendo o trattando una condizione di ipertensione endocranica causata dall'emorragia cerebrale, non è ancora chiaro se garantisca al paziente un beneficio maggiore in termini prognostici rispetto al trattamento conservativo. Oggi appare fondamentale un trattamento individualizzato scelto sulla base di un consulto multidisciplinare che ponga la massima attenzione al fattore prognosi. E'infatti corretto ed etico porre indicazione ad interventi neurochirurgici di craniotomia, craniectomia o derivazione liquorale solo di fronte a casi non associati ad elevati tassi di mortalità e morbilità per età del paziente, condizioni neurologiche, sede ed estensione dell'emorragia.

## **Iperensione endocranica primitiva - Aspetti neurologici**

Sergio Pieri (Grosseto)

L'ipertensione endocranica primitiva, anche conosciuta come pseudotumor cerebri, è un disturbo caratterizzato da un aumento della pressione intracranica, associato frequentemente a cefalea, papilledema, disturbi della visione, tinnito "pulsatile". Risulta più frequente in donne giovani e negli obesi. Sono state formulate numerose ipotesi circa l'eziologia, come una diminuzione del riassorbimento liquorale, ovvero un aumento della produzione del liquor: entrambi i sistemi aumentano la pressione intracranica liquorale. Tra i meccanismi proposti vi sono ipotesi su base vascolare, ormonale e cellulare. Lo studio dei pazienti si effettua con neuroimaging, puntura lombare con misura della pressione liquorale, analisi liquorale, test di acuità visiva, campimetria, esami ematici. Il trattamento include la puntura lombare, la perdita di peso, l'uso di farmaci (acetazolamide, topiramato, diuretici, steroidi), chirurgia nei casi refrattari. Numerose le diagnosi differenziali: ad esempio con la trombosi dei seni venosi, l'idrocefalo ostruttivo, la compressione delle giugulari, la sindrome della vena cava superiore, l'ipertensione maligna. Per una corretta diagnosi è quindi utile la collaborazione in particolare tra neurologo, oftalmologo e neuroradiologo.

## **Lo stato di male epilettico refrattario e super-refrattario**

Chiara Pizzanelli (Pisa)

Lo stato di male epilettico rappresenta la massima espressione dell'epilessia e si genera perché sono deficitari meccanismi responsabili della fine di una crisi, oppure perché si instaurano meccanismi che conducono a crisi abnormemente prolungate. La Task Force dell'International League Against Epilepsy (ILAE) sulla classificazione dello stato epilettico ha recentemente rivisto concetti, definizione e classificazione. Tradizionalmente, in modo operativo, in relazione alla durata e alla risposta ai trattamenti lo stato di male era distinto in: 1) stato iniziale, di durata di 5-10 minuti, 2) stato stabilito, di durata di 10-30 minuti, 3) stato refrattario, di durata di 30-60 minuti, 4) stato super-refrattario, di durata di oltre 24 ore. Pur essendo questa classificazione tuttora molto utilizzata, la nuova classificazione ILAE la supera, considerando rilevante non la durata in assoluto dello stato, ma la sua durata in rapporto alla semeiologia. Vengono definiti quindi un tempo  $t_1$ , prolungandosi oltre il quale la crisi ha effettivamente una durata abnorme e un tempo  $t_2$ , prolungandosi oltre il quale lo stato è in grado di produrre conseguenze a lungo termine. Inoltre stati epilettici a prevalente sintomatologia motoria, come il più grave, lo stato generalizzato convulsivo, e stati epilettici non convulsivi, meno pericolosi in termini di conseguenze a lungo termine anche per  $t_2$  prolungati. Si definiscono infine quattro assi dello stato di male, che comprendono la semeiologia, l'eziologia, l'EEG, l'età del paziente, essenziali per una corretta classificazione e per una previsione di prognosi. Lo stato refrattario, per definizione, è quello che continua nonostante il trattamento con i farmaci di prima linea (benzodiazepine) e seconda linea (come fenitoina, valproato, levetiracetam e lacosamide). Nella gestione dello stato refrattario le possibilità terapeutiche sono rappresentate da farmaci anestetici, come propofol, midazolam, barbiturici. Lo stato super-refrattario, che persiste nonostante tali farmaci anestetici, è lo stadio più grave dello stato di male, durante il quale si utilizzano molti altri trattamenti ed approcci non farmacologici. In questa fase si utilizzano altri anestetici, altri antiepilettici, la ketamina, il magnesio, l'ipotermia, la dieta chetogena. Se per lo stato iniziale e stabilito sono disponibili scarse evidenze che supportino la scelta di specifici trattamenti, questo è ancora più vero per gli stati refrattario e super-refrattario. Recenti raccomandazioni suggeriscono che l'aggressività del trattamento dello stato refrattario dovrebbe essere modulata sulla condizione clinica del paziente: per minimizzare le complicazioni correlate alla terapia intensiva, lo stato refrattario focale senza una compromissione maggiore della coscienza potrebbe essere trattato conservativamente, mentre un'induzione precoce di coma farmacologico è consigliabile nelle forme convulsive generalizzate. Sono necessari studi prospettici controllati e ben disegnati per supportare il clinico nelle scelte terapeutiche dello stato di male e in particolare di quello refrattario e super-refrattario.

## **Profili di rischio nella professione del neurologo**

Leandro Provinciali (Ancona)

L'assistenza alle malattie del Sistema Nervoso presenta consistenti elementi di rischio professionale, legati alle competenze richieste, all'organizzazione assistenziale, alle relazioni professionali, alle gratificazioni correlate all'attività, alle risorse disponibili, ai bisogni costanti di aggiornamento. A fronte dell'evidenza di un peso sociale imponente, le malattie neurologiche godono di limitate risorse umane, strutturali e gestionali, così da condizionare negativamente le ricadute sulla persona malata, sulla famiglia e sulla società.

Le competenze necessarie ai neurologi ospedalieri e territoriali crescono costantemente in relazione all'evoluzione delle conoscenze e in seguito alla diffusione delle informazioni mediche che incentivano le aspettative dell'utenza (L. Wang et al *Neurology* 2017 89:758). A fronte di una crescente esigenza di competenze, le disponibilità offerte dalle Associazioni Scientifiche e dalle altre fonti di aggiornamento richiedono un impegno assiduo ed il costante confronto con i referenti dei diversi setting assistenziali e dei raggruppamenti di competenze (Josephson et al *Neurology* 2017).

L'organizzazione assistenziale attuale non appare sempre in grado di offrire percorsi di cura idonei alle esigenze sia nella fase di acuzie che nella prevenzione e nella gestione della cronicità. In particolare, la scarsa disponibilità di tempo dedicato alla complessità delle malattie neurologiche, la frammentazione dei percorsi e la complicata integrazione nell'ambito dei team polispecialistici configurano per la neurologia una delle criticità più severe dell'attuale organizzazione sanitaria (A, Scansi – *Corriere della Sera* 2016).

Particolare disagio viene spesso avvertito dai neurologi nelle relazioni professionali, quando altre strutture di matrice internistica trattano i pazienti in maniera non esauriente, oppure con approccio reso efficiente sulla base delle consulenze neurologiche. E' inoltre costante la difficoltà di garantire un approccio adeguato alle urgenze quando queste vengono gestite in setting "esterni" o di mantenere una costante motivazione nel curare le complicanze di condizioni mediche, chirurgiche o rianimatorie, caratterizzate dalla richiesta occasionale di pareri piuttosto che dalla condivisione dei programmi assistenziali.

Una gestione assistenziale produttiva dovrebbe essere basata su una prevenzione efficace delle complicanze e delle ricadute, su adeguati trattamenti sintomatici o disease modifying, su programmi di trattamento efficienti, su data-base comprehensive e su ottimali sinergie di approccio a diverse condizioni cliniche. In carenza di tali elementi il rischio clinico appare elevato. In termini di salute pubblica, appare indispensabile offrire adeguate strutture ed efficienti metodiche di approccio, dedicate alle malattie neurologiche che possono condizionare per decenni la vita di un individuo.

La ricorrenza di burnout nella professione è documentata da alcune inchieste dei neurologi americani in relazione agli elevati carichi di lavoro, alla carenza di soddisfazioni, alle scarse gratificazioni professionali in rapporto con i team di altri specialisti e al ruolo professionale non proporzionale alle competenze richieste (Levin et al *Neurology* 2017; 69:492). E' indubbio che una scarsa attenzione a tali condizioni priverà l'organizzazione sanitaria del nostro paese di un apporto qualificato alle situazioni più complesse, in un'epoca nella quale la cura del cancro ha dato risultati gratificanti, le malattie cardiologiche vedono ridotta l'incidenza grazie alla prevenzione, mentre le malattie del

sistema nervoso crescono, in prevalenza e nei bisogni di assistenza, con il crescere della sopravvivenza ed il potenziamento degli approcci diagnostici (Gooch et al. Ann Neurol 2017)

## **Malattie Neuromuscolari**

Pierangela Riani (Pisa)

Le malattie Neuromuscolari hanno in comune un'alterazione a carico dell'unità motrice e si distinguono in base alla componente funzionale interessata: corpo cellulare, assone, giunzione e fibre muscolari interessate dall'innervazione. Si identificano anche in base alla componente genetica che può essere acquisita o geneticamente determinata. Ne consegue che, all'interno della stessa patologia, si possono avere quadri di gravità molto variabili e pertanto il supporto infermieristico assume connotazioni diverse ed adattive alle esigenze della persona affetta. Si tratta di un'assistenza che si modifica nel tempo e che vede l'infermiere non solo nella veste assistenziale e di case manager, ma soprattutto in quella di "coaching and mentoring" sia nei riguardi del paziente che dei familiari, lavorando in tandem con i vari specialisti, accompagnato e supportando il paziente ed i familiari durante il percorso della malattia.

## **Genetica della SLA**

Claudia Ricci (Siena)

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa progressiva dell'età adulta, determinata dalla perdita dei motoneuroni spinali, bulbari e corticali. La forma sporadica rappresenta circa il 90% di tutti i casi, mentre circa il 10% dei pazienti presenta una storia familiare di malattia. Sin dalla scoperta dell'associazione tra mutazioni del gene SOD1 e SLA nel 1993, un'intensa attività di ricerca è stata svolta per comprendere il ruolo della componente genetica nel rischio di malattia, con l'obiettivo di aiutare la diagnosi e la classificazione, ma anche di rivelare i meccanismi che causano la morte dei motoneuroni. Nell'ultimo decennio sono stati fatti importanti progressi nella comprensione della genetica e della neuropatologia della malattia. Ad oggi, grazie soprattutto alle tecniche di sequenziamento di nuova generazione, sono stati identificati oltre 20 geni associati alla SLA. Mutazioni a carico di questi geni rendono conto di circa il 70% di tutti i casi familiari e di circa il 10% dei casi di SLA sporadica. La causa genetica più frequente è l'espansione di una ripetizione esanucleotidica (GGGGCC) presente in una porzione non codificante del gene C9orf72, seguita da mutazioni a carico dei geni SOD1, TARDBP e FUS. Queste scoperte hanno in parte modificato l'approccio clinico al paziente, offrendo la possibilità di fornire una diagnosi definitiva in un numero crescente di casi. I test diagnostici di routine includono generalmente i quattro geni più frequentemente associati alla malattia. Gli altri geni sono invece analizzati in presenza di specifici fenotipi clinici, o a scopo di ricerca. Bisogna infatti tener conto che, specialmente per i geni identificati più recentemente, la valutazione del ruolo patogenetico di eventuali varianti può presentare notevoli difficoltà. Altri aspetti da considerare nell'interpretazione dei risultati

dell'indagine genetica sono la possibile presenza di mutazioni a carico di differenti geni nello stesso individuo, la pleiotropia di alcuni geni e la penetranza incompleta, anche età-correlata, di molte mutazioni. I progressi nella comprensione delle basi genetiche della SLA non aiutano soltanto il percorso diagnostico, ma forniscono anche indicazioni importanti per la comprensione dei meccanismi patogenetici alla base della malattia e per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici. I geni identificati sono coinvolti in vari processi molecolari, che includono (ma non si limitano a) disfunzioni dell'omeostasi proteica, con formazione di aggregati tossici o con difetti nell'eliminazione delle proteine degradate, alterazioni del metabolismo dell'RNA, danni al trasporto assonale, disfunzione mitocondriale. Geni differenti sono coinvolti in processi cellulari differenti. Una migliore comprensione del ruolo delle mutazioni dei vari geni nei diversi percorsi molecolari, e delle conseguenze sulla degenerazione dei motoneuroni nella SLA, potrà accelerare l'identificazione di potenziali target terapeutici e lo sviluppo di nuovi trattamenti specifici. Questo potrà consentire di stratificare correttamente i pazienti sulla base del profilo genetico, e delle conseguenti vie cellulari alterate, ed in prospettiva potrà portare ad un approccio personalizzato del trattamento della SLA.

## **Rete ospedale-territorio per la diagnosi e la terapia**

Luigi Rossi (Lucca)

Tavola Rotonda Rete ospedale-territorio per la diagnosi e la terapia I cambiamenti demografici, epidemiologici, sociali, economici e finanziari avvenuti nel corso degli ultimi decenni portano diverse ricadute sui bisogni di salute della popolazione, sull'offerta e sulla sostenibilità a lungo termine del sistema sanitario universalistico. Dall'altra parte la maggior efficacia delle terapie che portano a cronicizzare eventi patologici che anni fa avrebbero portato all'exitus, con conseguente sviluppo delle multimorbidity, che sono condizioni ormai molto frequenti nei soggetti ultrasessantacinquenni. Il paradosso attuale è che stiamo, però, praticando una medicina rivolta ai pazienti affetti da patologie acute, mentre il mondo è ormai preso d'assalto da malattie croniche, o meglio long term, in una popolazione sempre più anziana e sempre più sola. Il Piano Nazionale della Cronicità, previsto nell'accordo Stato-Regione del settembre 2016, prende in considerazione il macroprocesso di gestione della malattia cronica e per declinare gli obiettivi e le linee di intervento ha disegnato il percorso del paziente cronico, suddividendolo in 5 fasi. Tra gli obiettivi del PNC è da sottolineare l'empowerment della persona con cronicità e dei suoi familiari, attraverso l'adozione di modelli integrati non solo sanitari, ma anche socio-sanitari, assicurando in ogni fase e in ogni momento la corretta continuità e transizione delle cure fra ospedale/territorio, riconoscendo, inoltre, la necessità di sviluppare un sistema integrato di servizi socio-sanitari alla persona con cronicità, che valorizzi anche la partecipazione della società civile, delle associazioni dei cittadini e del volontariato. In quest'ottica assume particolare rilievo la stesura di adeguato PDTA, da intendersi come Percorso condiviso tra Ospedale e Territorio per la gestione integrata del paziente «cronico» (long term), per combattere le «diseguità» di trattamento e per offrire rapide risposte ai bisogni emergenti. Ma ancora più importante diviene il PAI, ovvero l'intervento di cura, operato da equipe multidisciplinare e teso ad obiettivi, anche minimi, ma raggiungibili e «tagliato» su misura sui bisogni del paziente.

## **La robotica indossabile: possibili applicazioni nella cura delle malattie neurologiche**

Simone Rossi (Siena)

La Robotica indossabile: possibili applicazioni nella cura delle malattie neurologiche  
Simone Rossi Presenterò due dispositivi robotici indossabili che abbiamo recentemente sviluppato e brevettato in collaborazione con il Prof. Domenico Prattichizzo, del Dipartimento di Ingegneria Informatica dell'Università di Siena. Il primo riguarda il "Sesto dito robotico", un pollice aggiuntivo utilizzabile "a richiesta", che si indossa come un braccialetto, e serve a restituire la presa manuale ai pazienti con paresi della mano. La mano paretica ed il sesto dito agiscono come un "gripper" pienamente compliant con gli oggetti. I pazienti possono così riutilizzare il braccio paretico e compiere anche task bimanuali. Il sesto dito rappresenta quindi un concetto nuovo di compensazione/riabilitazione, altamente motivante per il paziente, che supera gli approcci tradizionali basati sull'ergoterapia o sulla constraint-induced movement therapy. Verranno discussi anche dati preliminari sui correlati neurali dell'utilizzo del sesto dito. Il secondo dispositivo è un ausilio pensato per i pazienti Parkinsoniani con freezing della marcia (FOG). Si tratta di dispositivi vibranti, comandi in remoto, applicati alla caviglia destra e sinistra del paziente. La vibrazione alternata, la cui frequenza è tarata individualmente sull'andatura più confortevole per il paziente, fornisce un "cue sensoriale" senza richiedere l'attenzione del soggetto (come invece accade per i cues visivi e uditivi), che quindi rimane in pieno contatto con l'ambiente circostante. Vengono presentati e discussi i risultati sui primi 16 pazienti, discutendo brevemente i possibili meccanismi che sottendono il miglioramento del FOG e di alcuni parametri del passo.

## **Dissezioni arteriose dei vasi cranio-cervicali: elementi clinici di sospetto**

Cristina Sarti (Firenze)

La dissecazione dei vasi epiaortici rappresenta la causa più frequente di ictus cerebrale nel paziente giovane. Alla sua patogenesi, multifattoriale e ancora per molti aspetti sconosciuta, concorrono fattori endogeni costituzionali che rendono la parete vasale suscettibile all'azione di fattori esogeni quali traumi a volte così lievi da essere difficilmente riportati. La dissecazione è legata principalmente ad una lacerazione dell'intima ma può anche verificarsi un ematoma primitivo della tunica media. L'estensione dell'ematoma verso l'interno del vaso con restringimento del lume (dissecazione subintimale) o verso l'esterno (dissecazione subavventiziale) con possibile formazione di aneurisma disseccante è responsabile del quadro clinico che comprende sintomi ischemici e sintomi locali talora associati. La dissecazione subavventiziale si associa a rischio più elevato di emorragia subaracnoidea che, per la conformazione della parete, è più frequente in caso di dissecazione intracranica. La clinica varia in caso di dissecazione dell'arteria carotide interna (ICA) o dell'arteria vertebrale (VA) e a seconda che il processo si verifichi a livello intra o extracranico. Elementi clinici di sospetto sono rappresentati da: 1) dolore al collo che è il sintomo più comune (80% dei casi) e spesso il sintomo di esordio precedendo



altre manifestazioni cliniche da ore fino a settimane. La sua distribuzione è diversa a seconda del vaso interessato. Può essere presente una vera e propria cefalea per lo più ad insorgenza graduale anche se sono stati descritti casi di thunderclap headache. La cefalea è di intensità maggiore nel caso di dissecazione intracranica; 2) sindrome di Horner per dissecazione dell'ICA legata a compressione delle fibre simpatiche che seguono il suo decorso. E' presente in 1/3 dei casi e può essere l'unica manifestazione della dissecazione. 3) coinvolgimento dei nervi cranici prevalentemente inferiori e tinnito pulsatile nel caso di dissecazione ICA (10% e 25% dei casi rispettivamente), radiculopatia cervicale per dissecazione VA. 4) emorragia subaracnoidea: più frequente nel caso di dissecazione intracranica in particolare della VA (20% ICA vs 70% VA). 5) sintomi ischemici: sono presenti tra il 50 e il 95% dei casi, per lo più entro una settimana dall'inizio del dolore. Gli infarti sono più frequentemente territoriali avvalorando una patogenesi embolica. Sintomi oculari sono riportati in ¼ dei casi di dissecazione ICA. Se in presenza di sintomi ischemici in un paziente giovane il sospetto di dissecazione viene spesso avanzato, l'esclusiva presenza di sintomi locali quali deficit dei nervi cranici inferiori o sindrome di Horner può rendere difficile la diagnosi e quindi ritardare l'inizio della terapia.

## **L'insufficienza respiratoria e le turbe neurovegetative nella poliradicolonevrite acuta**

Chiara Scarpini (Grosseto)

La sindrome di Guillain Barrè è una poliradicoloneuropatia acuta con un decorso e un esito altamente variabili. I pazienti con il quadro clinico più grave sviluppano una tetraplegia ed una insufficienza respiratoria che richiede la ventilazione meccanica per mesi o anche per periodi superiori ad un anno, senza mostrare alcun segno di miglioramento clinico. L'insufficienza respiratoria è una condizione che mette a rischio la vita del paziente, si verifica nel 20-30% dei casi ed è associata con uno scarso recupero funzionale. Spesso si sviluppa insidiosamente. La previsione dell'insufficienza respiratoria è importante per indirizzare i pazienti nel setting di cura più appropriato: degenza ordinaria o unità di terapia intensiva. Sono stati identificati molti parametri clinici e biologici come fattori di rischio di una imminente insufficienza respiratoria: l'interessamento dei nervi cranici, il grado di disabilità all'ingresso, la progressione della debolezza, la disautonomia, la classificazione elettrofisiologica della polineuropatia (assonale, demielinizzante), la presenza di anticorpi anticytomegalovirus, la presenza di anticorpi anti GQ1b, un aumento delle transaminasi. La disautonomia, oltre ad essere un fattore di rischio per l'insufficienza respiratoria può essere di per sé causa di complicanze fatali. Attualmente il tasso di mortalità legato ad alterazioni del sistema nervoso autonomo è maggiore di quello in relazione all'insufficienza respiratoria. Le manifestazioni di disautonomia comprendono le fluttuazioni della pressione sanguigna, le aritmie, la disfunzione vasomotoria e la disregolazione della motilità intestinale. I segni di disautonomia devono essere rilevati e trattati rapidamente perché associati con una significativa mortalità. E' pertanto raccomandabile che i pazienti con sindrome di Guillain Barrè ricevano una continua valutazione della funzione respiratoria, una stretta osservazione della pressione arteriosa, con telemetria cardiaca, possibili nelle unità di terapia intensiva.

## **I nuovi trials terapeutici: tra efficacia e sostenibilità**

Erika Schirinzi (Pisa)

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) resta ad oggi sostanzialmente incurabile. La ricerca di farmaci innovativi rappresenta una delle maggiori speranze nella cura di una tale malattia a elevato impatto sanitario, sociale ed economico

Nonostante gli instancabili sforzi della ricerca basata su ragionevoli ipotesi di lavoro il core etiologico della malattia rimane vago e gli sforzi per lo sviluppo del farmaco sono confusi dalla mancanza di indicatori accurati di monitoraggio. L'eterogeneità della malattia, la trasferibilità del risultato nel passaggio dal modello animale a quello umano, la scelta di fase della malattia per il reclutamento, talora tardivo, negli studi farmaceutici e l'inclusione di coorti di pazienti fenotipicamente molto eterogenei sono alcune delle barriere per studi clinici di successo. A questo si aggiunge che, trovandoci di fronte ad una malattia rara e dal decorso clinico veloce, le popolazioni di pazienti in studio sono in genere di dimensioni relativamente ridotte e non sempre accuratamente stratificate, il periodo di osservazione è breve e talora i comparatori inadeguati (eccessivo ruolo del placebo e ricorso frequente agli studi di non inferiorità), fattori questi che rendono difficile evidenziare eventuali differenze rispetto alla popolazione di pazienti non inclusa nello studio.

Esiste quindi un gap per cui il “trial-world” non è sempre rappresentativo dei pazienti del “real-world”; il processo deve essere bidirezionale: le scoperte derivanti dagli studi clinici devono essere applicati al mondo reale per valutarne sostenibilità ed efficacia e, a loro volta, i dati di evidenza derivanti dalla pratica clinica quotidiana devono essere utili a direzionare il focus di sviluppo e conduzione dei trial clinici.

Neurodegenerazione, infiammazione, stress ossidativo, sono i target più frequentemente studiati, alla ricerca di molecole in grado di frenare il decorso generale della malattia. A questi si aggiungono studi mirati su aspetti più specifici, quali ad esempio il cercare di preservare la funzione respiratoria.

Attualmente sono registrati come attivi su ClinicalTrial.gov oltre 170 studi sulla malattia, numero che sfiora i 700 se si considerano tutti quelli condotti finora. Ma la strada è ancora lunga.

## **Trattamenti off-label e malattie neuromuscolari disimmuni**

Gabriele Siciliano (Pisa)

Le malattie neuromuscolari rappresentano un gruppo patogeneticamente e fenotipicamente molto eterogeneo di patologie, due degli aspetti che condizionano la scelta terapeutica. In quanto essenzialmente malattie rare, è stato fino a pochi anni fa scarso l'interesse nell'investimento sulla ricerca di farmaci per tal motivo detti “orfani”, a tutt'oggi risultando estremamente complesso e difficile condurre trial clinici randomizzati di fase III. Ciò ha condizionato per molte specialità medicinali normalmente utilizzate l'ottenimento dell'indicazione della prescrizione per patologia, fissata dalle autorità regolatorie sulla base dei risultati degli studi clinici, al di fuori dei quali si configura il

cosiddetto uso "off label". I farmaci prescritti "off label" sono farmaci con evidenze scarse e/o preliminari in relazione ad una particolare indicazione o la cui efficacia è dimostrata da studi clinici recenti non ancora recepiti dalle autorità regolatorie o, addirittura, farmaci già in commercio da molto tempo, di basso costo e di facile disponibilità con evidenze scientifiche a supporto di nuove indicazioni, per i quali però non c'è un interesse commerciale ad intraprendere un nuovo iter registrativo.

In Italia, la prescrizione "off label" è disciplinata da alcuni provvedimenti legislativi che ne definiscono criteri prescrittivi e di rimborsabilità, pur tuttavia lasciando in singoli casi e in assenza di valide alternative terapeutiche, libertà di prescrizione al medico sotto la sua responsabilità e dopo consenso informato scritto del paziente. In alcuni casi (l. 648/963) è previsto che tali farmaci possano essere erogati a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale.

Diverse terapie nell'ambito delle malattie neuromuscolari prevedono un utilizzo "off-label", sebbene consolidato nella pratica clinica. Per alcuni di essi tuttavia qualcosa sta cambiando: l'anticorpo monoclonale Rituximab ha ottenuto indicazione nella polineuropatia periferica disimmune solo con positività del titolo sierico di anticorpi anti-MAG e per le immunoglobuline umane (Ig) per somministrazione sottocute nella poliradicoloneuropatia infiammatoria demielinizzante cronica (CIDP) è in corso la fase di contrattazione di prezzo da parte dell'AIFA, avendo già ottenuto indicazione a livello europeo.

Le Ig endovena restano tra le terapie più utilizzate nelle malattie neuromuscolari disimmuni ma, mentre hanno indicazione nella sindrome di Guillain-Barré (GBS), nella CIDP e nella neuropatia motoria con blocchi di conduzione, nelle patologie del muscolo e della giunzione neuro-muscolare il loro utilizzo rimane ad oggi off-label. Analogamente vari immunosoppressori vengono utilizzati con ottimi risultati sul decorso clinico sia nelle patologie del muscolo che del nervo, pur non avendone l'indicazione, sulla base di evidenze scientifiche a supporto.

Sebbene il concetto di off label sia propriamente applicabile a specialità farmaceutiche, un ruolo importante viene svolto dalla tecnica di plasmateresi che ha mostrato un'efficacia almeno pari a quello di altri trattamenti, ad esempio le immunoglobuline ev, in patologie come la GBS, la miastenia o la CIDP tanto da avere raccomandazione di classe I nelle linee guida.

La scelta terapeutica più appropriata da parte del clinico deve sempre essere attentamente soppesata sulla base del rapporto rischio/beneficio del singolo paziente, dell'esperienza maturata nella quotidiana pratica clinica e in relazione a costi, facilità di approvvigionamento e praticità nell'utilizzo. E' spesso proprio in condizioni di somministrazione off-label che può emergere il valore terapeutico aggiunto di un trattamento che può quindi trovare una nuova indicazione terapeutica.

## **MELAS come paradigma dello stroke-like**

Costanza Simoncini (Pisa)

La sindrome MELAS (encefalopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi simil stroke) è una malattia genetica rara progressiva, multisistemica, causata nell' 80% dei casi dalla mutazione puntiforme m.3243A>G nel gene del tRNA della leucina (tRNA Leu). L'esordio della malattia è solitamente in età infantile-adolescenziale, pur esistendo forme ad esordio più tardivo. La malattia si manifesta con un'ampia variabilità fenotipica. L'elemento caratteristico della MELAS è la presenza di episodi stroke-like sostenuti da una genesi epilettogena, i cui effetti comportano una progressiva alterazione delle capacità motorie, visive e cognitive dei pazienti affetti. Gli eventi stroke-like interessano prevalentemente le aree parieto-temporo-occipitali, e la loro distribuzione anatomica non segue le aree di vascolarizzazione; di conseguenza, gli episodi acuti non si possono considerare ictus tipici. La diagnosi di questa patologia, sospettata dal quadro clinico, dalle neuroimmagini e dall'EEG, richiede conferma molecolare e talora l'esecuzione della biopsia muscolare. Non esiste ad oggi una terapia specifica; il trattamento è basato sull'utilizzo di farmaci antiepilettici endovena in acuto, e curare i sintomi e prevenire le possibili complicanze in cronico.

## **Malattia di Parkinson e parkinsonismi**

Antonella Stella (Versilia)

La Malattia di Parkinson è un disturbo del sistema nervoso centrale caratterizzato dalla degenerazione di alcune cellule nervose, nella sostanza nigra, che producono dopamina (neurotrasmettitore che controlla il movimento e l'equilibrio). Nel 90% dei casi all'esordio questi disturbi riguardano solo un lato del corpo. I primi sintomi che compaiono sono: lentezza e povertà di movimenti (bradicinesia), tremore a riposo (presente in circa il 50% dei casi) e rigidità muscolare. Molti esperti ritengono che la malattia sia causata da una combinazione di fattori genetici e ambientali come l'esposizione professionale prolungata ai prodotti chimici (industrie e pelletterie), pesticidi in agricoltura e solventi (verniciatori). È la patologia neurodegenerativa più diffusa seconda solo a quella di Alzheimer. Si stimano 1.000.000 di individui che soffrono di Parkinson in Europa e di 250.000 in Italia. In funzione del sesso alcuni studi, ritengono che MP sia più comune negli uomini, altri sostengono una maggiore incidenza tra i componenti della razza bianca rispetto a quella nera ed asiatica. La diagnosi si basa sull'esame neurologico e l'esecuzione di Risonanza Magnetica Cerebrale e della Scintigrafia Cerebrale con Dat Scan. Le cure si basano su farmaci che riducono i sintomi della malattia. Farmaco elettivo utilizzato è la Levodopa precursore della dopamina che sopperisce alla carenza del neurotrasmettitore. La dieta è importante perché la levodopa viene assorbita nel tratto di intestino che si trova dopo lo stomaco. Le proteine è preferibile assumerle a cena in quanto competono con l'assorbimento del farmaco e a pranzo si consiglia un pasto leggero per favorire lo svuotamento gastrico. In casi selezionati si può tentare l'approccio chirurgico come la DBS, stimolazione cerebrale profonda, l'infusione continua di Levodopa/duodopa e l'infusione di apomorfina per via sottocutanea per ridurre gli OFF. A causa della natura

cronica della patologia, per un'assistenza ottimale, sarebbe necessario un programma di ampio respiro. Le persone con Parkinson, spesso prendono una varietà di farmaci per affrontare al meglio le fluttuazioni motorie e i sintomi non motori. Sarebbe auspicabile l'infermiere Case Manager Parkinson. L'infermiere è il professionista che può affiancare la persona dentro il sistema dei servizi per la continuità delle cure, accompagnando il Parkinsoniano in ogni setting di percorso, tra un professionista e l'altro, personalizzando gli interventi programmati e coordinandone il giusto percorso nel rispetto dei singoli percorsi diagnostico terapeutici assistenziali (PDTA). In ospedale e sul territorio a vegliare sui malati cronici ci sono due figure: il medico e l'infermiere. Il primo è responsabile della diagnosi e della scelta terapeutica, il secondo professionista segue, 24 ore su 24, il paziente in tutto il percorso necessario alla sua assistenza. Il modello di assistenza è sempre più orientato ai bisogni di salute. L'infermiere ha un ruolo chiave con il medico di medicina generale quindi è il momento di pensare a uno sviluppo maggiore del territorio. Con l'introduzione dell'infermiere Case Manager Parkinson si ridurrebbero i ricoveri impropri ma anche quelli appropriati, che hanno origine da un carente modello erogativo di continuità di assistenza e dall'insorgenza di complicanze croniche prevenendo le complicanze che necessitano di ricovero.

## **Appropriatezza dell'impiego dei ligandi PET ed esperienze nella Regione Toscana**

Alessandro Tiezzi (Arezzo)

Obiettivi: I criteri NIA (McKann et al, 2014) e IWG-2 (Dubois et al, 2014) per la diagnosi di malattia di Alzheimer (Mda) prevedono la PET amiloide come marker fisiopatologico insieme con il dosaggio liquorale della proteina A-beta 42. Entrambi i criteri sono le vere novità delle nuove linee guida diagnostiche in vivo, se pur indicati solo a scopo di ricerca. La PET amiloide è un marcatore di amiloidopatia (amiloide fibrillare, particolarmente placche neuritiche e angiopatia amiloide). La sua negatività esclude la Mda mentre la sua positività è un elemento importante per la diagnosi di Mda insieme ai sintomi clinici e alla valutazione genetica. Il principale obiettivo dello studio clinico-osservazionale qui riportato è la verifica dell'uso della PET amiloide nella pratica clinica in un campo professionale multispecialistico (neurologi, geriatri e psichiatri) per le demenze (CDCD), riguardante la intera provincia di Arezzo. Metodi: Sono stati arruolati i primi 52 pazienti sottoposti a PET amiloide inviati dagli specialisti del CDCD di Arezzo. L'esame è stato eseguito dalla U.O. Medicina Nucleare dell'Ospedale San Donato di Arezzo. La densità della proteina A-beta amiloide è stata valutata con PET dopo somministrazione dei traccianti florbetaben e flutemetamol. Le attività iniettate sono state rispettivamente di 300 e 185 MBq. I valutatori avevano avuto in precedenza una formazione specifica. Le scansioni sono state interpretate con scale di colore, analizzando le aree di interesse. Le immagini valutate visivamente confrontavano l'attività della materia grigia corticale con la sostanza bianca adiacente. Risultati: Nel periodo tra settembre 2017 e Marzo 2018 sono stati esaminati 52 pazienti consecutivi (27 femmine e 25 maschi), inviati dal CDCD di Arezzo come parte dell'iter diagnostico. Le richieste sono state formulate in base a 3 indicazioni principali: - Mild Cognitive Impairment (MCI) in progressione: 37% delle richieste - Mda possibile: 43% dei casi - Demenze atipiche con inizio prima dei 65 anni: 20% dei casi Gli esami positivi

sono stati il 63% (33 casi) mentre quelli negativi sono stati il 37% (19 casi). La rivalutazione clinica dei casi con PET negativa ha rivelato nel 28.5% assenza di MdA o di altre demenze, nel 35,7% MCI non evolutivo e nella stessa percentuale demenze non Alzheimer. Fra i 12 casi con familiarità per MdA la PET amiloide è risultata positiva in 5 (42%). Verrà infine riportato l'aggiornamento al 1° marzo 2019 ed i dati degli altri centri toscani. Discussione: La PET amiloide è stata un elemento diagnostico decisivo nella diagnosi di MdA nel 51% di tutti i casi e nel 17% delle demenze "non Alzheimer". L'utilità è confermata nel contesto clinico di una rete evoluta per lo studio delle demenze (2000 pazienti all'anno, sia per nuove diagnosi che per controllo e follow-up) con l'obiettivo primario di una diagnosi precoce e per interventi farmacologici e riabilitativi. B.Dubois, H.H. Feldman, C.Jacova, H.Hampel, J.L.Molinuevo et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Lancet Neurol 2014,13:614-629 McKhann GM1, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011 May;7(3):263-9.

## **Indicazioni ed impieghi emergenti del trattamento con tossina botulinica**

Elisa Unti (Massa)

La tossina botulinica è una neurotossina prodotta dal Clostridium Botulinum, svolge la sua azione legandosi al terminale periferico nervoso colinergico a livello della giunzione neuromuscolare come al livello del terminale simpatico e parasimpatico. Ogni molecola è composta da una catena leggera da 50 kDa ed una catena pesante 100 kDa. La catena pesante si lega a livello periferico a livello del terminale colinergico nervoso permettendo l'endocitosi della tossina ed il rilascio a livello citoplasmatico della catena leggera che inattiva il complesso proteico recettoriale SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor activating protein receptor). Esistono 7 tipi diversi di farmaco, tuttavia solo i sottotipi A (Onabotulinum-Incobotulinum e Abobotulinum) e tipo B (Rimabotulinum) sono approvati per uso medico. Inizialmente indicata nel trattamento dello strabismo, è autorizzata ad oggi nel trattamento di: blefarospasmo, distonia cervicale, spasticità arto superiore ed inferiore, cefalea cronica, iperattività del muscolo detrusore vescicale e scialorrea. Nessuna tossina in commercio ha indicazione per trattamento della distonia focale arto superiore, tuttavia data la scarsa efficacia dei farmaci orali è oggi il trattamento di prima scelta, come indicato dalle linee guida EFNS del 2011 (livello evidenza A) [1]. Il trattamento con tossina botulinica offre il vantaggio di essere locale con effetti transitori della durata di circa 3-4 mesi. Queste caratteristiche sommate all'efficacia hanno condotto all'impiego anche in forme di distonia focale secondarie ad altre sindromi neurologiche come ad esempio i parkinsonismi. In particolare piccoli studi hanno mostrato efficacia dell'infiltrazione con tossina botulinica nella distonia focale arto superiore in corso di sindrome cortico basale sia per quanto riguarda la rigidità che per quanto concerne il dolore spesso associato alla postura distonica. [2] Crescenti sono invece le evidenze sull'efficacia della tossina nel trattamento di forme dolorose croniche quali il dolore neuropatico, forme dolorose articolari ed emicrania cronica. Varie sono le ipotesi di questa efficacia, studi di laboratorio hanno evidenziato che la BTX-A: inibisce la secrezione di

Sostanza P da parte dei gangli delle radici dorsali di embrione di topo; riduce la secrezione di peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) in colture di neurone di ganglio trigeminale. Inoltre nelle corna dorsali del midollo spinale di topo ha mostrato una riduzione dell'infiammazione, riduzione della secrezione di glutammato. [3] Sulla base di queste più recenti indicazioni lo spettro di impiego della tossina botulinica si amplia potendo in futuro rappresentare una possibile soluzione anche ad alcune problematiche irrisolte quali la distonia dolorosa di OFF nella malattia di Parkinson così come la gestione di alcune sindromi dolorose in corso di parkinsonismo. Bibliografia: 1. Albanese A et al "EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias"; European Journal of Neurology 2011,18:5–18. 2. Marsili L et al "Therapeutic interventions in parkinsonism: Corticobasal degeneration"; Parkinsonism Relat Disord. 2016 Jan;22 Suppl 1:S96-100. 3. Patil S et al "Botulinum Toxin: Pharmacology and Therapeutic Roles in Pain States."; Curr Pain Headache Rep. 2016 Mar;20(3):15.

## **La performance della Neurologia e Neurochirurgia nel sistema sanitario regionale**

Milena Vainieri (Pisa)

Negli ultimi 10 anni la misurazione e valutazione della performance dei servizi sanitari è diventato uno strumento di governance del sistema sanitario nazionale. In particolare nel 2010, a livello nazionale, la griglia LEA monitora e valuta se le regioni sono in grado di garantire i livelli essenziali di assistenza; a questi si è aggiunto il sistema di valutazione degli esiti attraverso il Programma Nazionale Esiti (PNE) dell'Agenas, che misura la performance degli ospedali e delle province per diverse patologie attraverso modelli rischio aggiustati [1]. In questo contesto, il sistema di valutazione della performance in sanità sviluppato in Toscana nel 2004 ed adottato anche da altre regioni italiane dal 2008 (ad oggi le regioni aderenti sono 11) [2], con le sue continue innovazioni, è fonte di ispirazione e confronto per il ministero e l'Agenas nel costruire e modificare i propri sistemi. Ad oggi gli indicatori di performance della neurologia e neurochirurgia si concentrano molto sull'ictus. In particolare, è possibile confrontare la Toscana (ed i suoi territori) sugli indicatori dell'ictus relativamente agli esiti quali: la mortalità a 30 giorni ed 1 anno, le riammissioni (attraverso il portale PNE e PRoSE dell'Ars); agli aspetti di processo: residenti con ictus in terapia antitrombotica, percentuale di trombolisi endovenose per ictus ischemico; alla riabilitazione: ricoveri ordinari per ictus in riabilitazione con durata di degenza inferiore a 10 giorni o superiore a 40 giorni ed infine alla responsiveness, tempo di attesa per la prima visita neurologica e tasso di visite neurologiche ambulatoriali (attraverso il sistema di valutazione della performance della regione Toscana). Inoltre, in via sperimentale solo per le aziende ospedaliero-universitarie del network, è possibile confrontare la performance delle neurologie e neurochirurgie aziendali attraverso la griglia CRISP-MeS che misura l'efficienza, con l'indice di performance della degenza media e quattro indicatori di esito/qualità: dimissioni volontarie; mortalità; reingressi in sala operatoria e i ricoveri ripetuti entro 30 giorni [3]. Quali sono le opportunità e le sfide nel misurare la performance delle neurologie e neurochirurgie? Le opportunità, per la Toscana, sono legate alla possibilità di poter fare affidamento sulle informazioni derivanti dall'esperienza degli utenti ricoverati che, rispondendo all'indagine PREMs possono

fornire informazioni difficilmente misurabili dai dati amministrativi [4] e che sono disponibili real-time alle aziende ed all'esperienza maturata nel costruire la performance dei percorsi assistenziali come ad esempio il percorso cronicità o oncologico [5]. La sfida è quella di costruire, anche attraverso gli indicatori di performance, il percorso dell'utente in modo da fornire una visione integrata che superi le barriere organizzative e che fornisca elementi utili ai professionisti del territorio e dell'ospedale per agevolare e supportare i processi di programmazione e collaborazione, guardando non solo all'ictus. [1] Expert Group on Health Systems Performance Assessment. So what? Strategies across Europe to assess quality of care. Health and Food Safety; 2016. [2] Nuti S, Vola F, Bonini A, Vainieri

## **La diagnostica differenziale neuroradiologica**

Luisa Vuolo (Firenze)

Le vasculiti cerebrali sono un gruppo di patologie infiammatorie che interessano i vasi intra o extra cranici con o senza necrosi che determinano l'ostruzione del lume vascolare, ipercoagulabilità dovuta a citochine pro-infiammatorie, alterazioni del tono vascolare, perdita della funzione neurologica. Lo spettro clinico che ne deriva è pertanto eterogeneo e la diagnosi spesso è difficoltosa. La risonanza magnetica e lo studio angiografico, insieme a dati clinici e laboratoristici, sono di grande supporto nella diagnosi differenziale, anche se spesso la biopsia cerebrale è necessaria. I segni neuroradiologici possono essere diretti (per esempio ispessimento ed impregnazione parietale del vaso interessato) o indiretti (lesioni ischemiche, emorragie intraparenchimali o subaracnoidee, micro sanguinamenti, stenosi vascolari, alterazioni della perfusione). Le vasculiti vengono classificate in base al diametro del vaso coinvolto. Le vasculiti dei grossi vasi interessano i vasi con diametro superiore a 2 mm, in particolare il tratto intracranico della carotide interna, il tratto M1 della media, il A1 dell'anteriore, la porzione intracranica delle vertebrali, l'arteria basilare ed il tratto P1 delle arterie cerebrali posteriori. In questo tipo di vasculiti è possibile visualizzare in RM direttamente l'alterazione della parete vasali tramite sequenze dedicate "black blood". Le vasculiti dei vasi di dimensioni medie interessano vasi distali alla biforcazione dell'arteria cerebrale media e le arterie comunicanti. In questo tipo di vasculiti, spesso l'angiografia permette di visualizzare l'alterazione di calibro del vaso. Con esame RM, è possibile visualizzare segni indiretti della vasculiti. Le vasculiti dei piccoli vasi hanno solitamente diagnostica neuroradiologica non specifica e spesso è necessaria la biopsia. La RM evidenzia segni indiretti dell'interessamento parenchimale.

## **Interazioni farmacocinetiche tra antiepilettici e farmaci che agiscono sul sistema cardiovascolare**

Gaetano Zaccara (Firenze)

L'epilessia è sempre più spesso una malattia che si presenta in età geriatrica. In questi casi è spesso causata da eventi cerebrovascolari, più raramente da tumori o da altre cause quali le demenze, ecc E' quindi diventato molto importante sviluppare una strategia di trattamento della epilessia che tenga conto anche della patologia presente in



comorbidità Gli elementi da considerare sono molteplici. Tuttavia probabilmente il più importante è costituito dalle interazioni farmacocinetiche che possono influenzare in misura notevole l'efficacia dei farmaci. In una indagine condotta sui dati amministrativi in Toscana è emerso che circa un terzo dei pazienti affetti da epilessia della regione sono trattati con farmaci induttori come la carbamazepina, la fenitoina, il fenobarbital. Tra questi pazienti era molto frequente l'associazione con altri farmaci usati per il trattamento della concomitante patologia vascolare o cardiaca. Infatti furono identificate oltre mille e cento interazioni tra farmaci induttori e farmaci che subiscono l'induzione in misura tale da diventare del tutto inefficaci e oltre mille interazioni con farmaci il cui metabolismo è indotto in misura tale da richiedere una modifica importante della loro posologia. Questi dati trovano conferma anche in studi condotti negli USA che dimostrano che l'associazione tra antiepilettici induttori e farmaci che subiscono in misura rilevante l'interazione è rilevante dal punto di vista epidemiologico. Il quadro che emerge dalla analisi di questi dati è particolarmente allarmante perché spesso i farmaci indotti sono importanti per la sopravvivenza stessa dei pazienti. Si pensi ad esempio ai nuovi anticoagulanti orali. Una ulteriore riflessione è che, da un punto di vista farmaco economico, queste interazioni generano uno spreco di risorse perché vengono prescritti farmaci che risultano essere del tutto inefficaci. Nei casi in cui è possibile misurare l'effetto clinico del farmaco indotto, possiamo sperare che la dose di quest'ultimo sia stata opportunamente aumentata. In tal caso la conseguenza sarà stata solo economica. In altri casi le conseguenze possono essere molto più gravi per la salute del paziente in termini ad esempio di aggravamento della patologia cerebro o cardiovascolare. In uno studio condotto negli USA è stato ad esempio dimostrato che la mortalità è maggiore tra i pazienti epilettici trattati con induttori rispetto a quelli trattati con antiepilettici non induttori. Nel corso della relazione verranno esaminati alcuni esempi delle interazioni di maggior rilievo tra farmaci antiepilettici e farmaci usati per il trattamento delle malattie cardiovascolari

## **Linee Guida/PDTA/buone pratiche: come ottimizzare la governance del rischio clinico**

Paolo Zolo (Arezzo)

Nel mondo occidentale la transizione epidemiologica iniziata nello scorso millennio , si caratterizza per la riduzione significativa della prevalenza delle Malattie Infettive e per la straordinaria crescita delle patologie cronic-degenerative. Questa trasformazione dei determinanti epidemiologici a cui i nostri sistemi sanitari e di welfare devono far fronte, si fonda sul marcato incremento delle aspettative di vita delle nostre popolazioni ( oltre 80 anni per gli uomini e oltre 84 anni per le donne). La prevalenza delle malattie croniche è in crescita impetuosa, correlata al crescere dell'età e per questo accentuata tra gli over 75 (oltre il 68% di questi dichiara di soffrire di almeno due patologie croniche). In Italia ogni 10 anni la vita media si allunga di 3 anni: sono oltre 10 milioni e mezzo i residenti con età tra 65 e 84 anni e oltre un milione e mezzo gli anziani di età superiore agli 85 anni: più di 7 milioni sono colpiti da patologia cronica più o meno grave quali diabete, IMA, ictus ischemico od emorragia cerebrale, BPCO, tumori e demenze; 2 milioni i disabili , il 4% della popolazione: Le malattie croniche sono all'origine del 92% dei decessi totali registrati con un carico assistenziale pari ad oltre il 75% del peso globale e con un budget

assistenziale ugualmente pari al 75-80 % del totale della spesa. A fronte di questa mutazione epidemiologica si è accesa la sfida dei paesi che condividono politiche di welfare sanitarie e sociali, a rinnovare e implementare nuovi modelli di cura e di assistenza per migliorare le condizioni di salute dei propri cittadini, per ottimizzare i costi a partire da quelli ospedalieri. Processi di cambiamento sono stati, dopo la Legge 833 istitutiva nel 1978 del SSN: la Legge 502 del 1992, Aziendalizzazione e introduzione dei DRG; la Legge 229 del 1999 di riordino delle ASL; la riforma del Titolo V e Legge 46 del 2000 e ancora Legge 189 del 2012 (Decreto Balduzzi) e infine l'approvazione del Piano Nazionale della Cronicità (2016): in particolare il Decreto Balduzzi avvia le Cure Primarie H24, il modello dei PDTA, il Chronic Care Model e la presa in carico in generale della cronicità. Se negli anni 90 le misure adottate sono state quelle di aumento della produttività e di recupero dell'efficienza (processo di aziendalizzazione del SSN), con il nuovo millennio temi centrali del dibattito politico-amministrativo e tecnico-professionale sono quello della qualità, la gestione della domanda dei cittadini –consumatori, sempre più consapevoli ed esigenti, la sostenibilità del sistema tra limitazione delle risorse e i costi della HT-Ricerca biomedica, l'appropriatezza degli interventi. La Clinical Governance (CG) è la cornice strategica in cui ritrovare strumenti ed azioni. La CG deve assicurare Efficacia e Sicurezza sistema sanitario. Nuovi sistemi di CG sono rispettivamente:

A- (Efficacia) Audit, Linee Guida ed EBM/EB care, Formazione, Costo-Efficacia

B- (Sicurezza) Risk Management: reporting, analisi degli errori, Audit Clinico

Le Linee Guida della Legge Gelli-Bianco (Legge 24, 08.03.2017) rispondono alla necessità di contenere l'aumento della conflittualità da parte dei "pazienti", riscontrata nel primo decennio del nuovo secolo, sono funzionali al superamento della Medicina Difensiva prodotta da questa conflittualità. La Legge Gelli, approvata alla chiusura della passata legislatura con il titolo di "Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie", tratta tra l'altro della sicurezza delle cure come costitutiva del diritto alla salute, in termini di gestione e prevenzione del rischio in sanità.

La nuova strategia quindi del SSN non può non comportare, introdotti gli opportuni paletti di natura legale, l'evoluzione della funzione di Risk Management come strumento centrale della promozione della qualità. Il nuovo sistema delle Linee Guida promosso dalla Legge Gelli si fonda sul lavoro delle Società Scientifiche e sulla loro interazione con l'Istituto Superiore di Sanità D. A che le LG diventino reale crescita della qualità nella operatività del Servizio sanitario (real practice) il legislatore del Decreto Balduzzi propone lo sviluppo del modello organizzativo dei Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA).

I PDTA negli ultimi 4-5 anni si sono affermati come elemento significativo di costruzione di un ordito organizzativo della risposta alla cronicità, alle patologie cronic-degenerative, ricordate nella premessa come nuovi determinanti della epidemiologia contemporanea. Il PDTA rappresenta il nuovo strumento per l'appropriatezza prescrittiva, clinica e organizzativa; è un modello di GC integrata nel processo di riorganizzazione degli interventi per le patologie croniche; è infine una forma di attuazione dei processi di continuità ospedale-territorio come la proposta di Chronic Care Model, mediante Population Health Management e stratificazione del rischio nello schema a triangolo di Kaiser.

Conclusioni. I PDTA che in ambito neurologico possono riguardare patologie significative di tipo cronico-degenerativo come le Demenze, la Malattia di Parkinson, lo Stroke, la Sclerosi Multipla, molte malattie rare, gli sviluppi dei traumatismi del SN a partire dal TCE, sono nell'attuale dibattito sulla qualità sulla sostenibilità del sistema pubblico, sulla appropriatezza la più convincente risposta a una organizzazione sanitaria e sociale.

In Regione Toscana abbiamo PDTA neurologici a valenza regionale come quello sulla Sclerosi Multipla, sulla M di Parkinson ed esperienze significative a livello di Aziende Sanitarie su tematiche neurodegenerative come il TCE, la SLA e malattie del Motoneurone, le Cefalee.

Il Forum nazionale annuale su Risk Management in sanità che si tiene in Regione, da 2 anni a Firenze, dedica dal 2013 sessioni specifiche sui principali PDTA di ambito neuroscienze.

# COMUNICAZIONI ORALI

## SCLEROSI MULTIPLA

### PREVALENZA DI LESIONI A PATOGENESI NON INFIAMMATORIA- DEMIELINIZZANTE IN PAZIENTI CON DIAGNOSI DI SMRR, ATTRAVERSO ANALISI DEL “SEGNO DELLA VENA CENTRALE”

Federica Azzolini (Firenze)

F. Azzolini<sup>1,2</sup> M. Grammatico<sup>1</sup>, S. Filippini<sup>1,2</sup>, G. Carlucci<sup>1,2</sup>, A. Barilaro<sup>2</sup>, L. Goanta<sup>1</sup>, A. M. Repice<sup>2</sup>, B. Forci<sup>1,2</sup>, S. Dallagiacom<sup>3</sup>, G. Busto<sup>4</sup>, E. Fainardi<sup>4,5</sup>, L. Massacesi<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE, PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO E SALUTE DEL BAMBINO, UNIVERSITÀ DI FIRENZE, FIRENZE <sup>2</sup>SOD NEUROLOGIA, AOU CAREGGI, FIRENZE <sup>3</sup>DIPARTIMENTO DI MEDICINA, CHIRURGIA E NEUROSCIENZE, UNIVERSITÀ DI SIENA, SIENA <sup>4</sup>SOD NEURORADIOLOGIA, AOU CAREGGI, FIRENZE <sup>5</sup>DIPARTIMENTO SCIENZE BIOMEDICHE SPERIMENTALI E CLINICHE, UNIVERSITÀ DI FIRENZE, FIRENZE.)

Premesse ed obiettivi: Nella Sclerosi Multipla (SM) si stima un 10% di errori diagnostici: l'identificazione di marker clinici patognomonici di malattia costituisce quindi un'importante necessità clinica. Tuttavia oggi un marker neuropatologico specifico di patogenesi infiammatoria-demielinizzante tipica delle lesioni della sostanza bianca di SM recidivante-remittente (RR), ovvero il rapporto stretto tra lesioni demielinizzate e venule, può essere visualizzato in vivo con imaging in Risonanza Magnetica (iRM). Tale marker, denominato segno della vena centrale (CVS), distingue con alta accuratezza la SMRR da altre patologie in grado di mimarla (mimics), in particolare: emicrania, malattia dei piccoli vasi cerebrali, neuromielite ottica spectrum disorder, vasculiti primitive o secondarie del sistema nervoso centrale. Infatti una frequenza di CVS >50% (“regola del 50%”) è specifica di SM, mentre nei suddetti SM-mimics, a causa della sede prevalentemente arteriolare delle lesioni e quindi di natura ischemica, tale frequenza è tipicamente bassa. Scopo di questo studio è valutare se l'analisi della frequenza del CVS possa identificare pazienti con diagnosi di SMRR con frequenza di CVS <50%, in cui quindi dovrebbe essere ricercata una diagnosi alternativa alla SM. Metodi: Sono stati inclusi pazienti con diagnosi definita di SMRR e pazienti con diagnosi di SMRR ma portatori di >1 atipie clinico-laboratoristiche o/e neuroradiologiche di better explanation (red-flags), non in grado tuttavia di soddisfare i criteri di una diagnosi alternativa (“SM-plus”). I pazienti sono stati sottoposti ad un esame RM convenzionale a 1,5 T comprendente sequenze FLAIR e T2\* ed in seguito stratificati in relazione alla “regola del 50%”. I dati clinico-neuroradiologici sono stati raccolti retrospettivamente. Risultati: Pazienti reclutati: SMRR definita n=28; MS-plus n=21. In tali pazienti la frequenza mediana di CVS (m-CVS%) è risultata rispettivamente = 91% (range 67-100%) e = 55% (range 9-94%). All'interno della coorte SMRR quindi tutti i pazienti soddisfacevano la regola del 50% mentre fra gli MS-plus solo 10/21 (48%). Nei 10 pazienti MS-plus >50%, la m-CVS% era comparabile con quella del gruppo SMRR definita (m-CVS%=76%, range 69-94%), in quelli <50% la m-CVS% era =22% (range 9-35%). Tali frequenze indicano una sensibilità del metodo del 57%, ed una specificità del 100% (p<0.0001). Nessuno dei restanti parametri iRM convenzionali è

risultato associato selettivamente con uno specifico gruppo. L'analisi delle caratteristiche clinico-laboratoristiche dei due gruppi è in corso. Conclusioni: L'analisi di sequenze iRM denominate FLAIR\* consente di identificare, con apparecchi disponibili in pratica clinica, una popolazione di pazienti MS-plus che non soddisfa la regola del 50% nei quali pertanto è probabile una patologia diversa, alternativa o coesistente con quella infiammatorio-demielinizzante. In tali pazienti la diagnosi di SM dovrebbe essere riconsiderata attraverso un approfondimento diagnostico. L'alta specificità della regola del 50% suggerisce che, una volta resa più veloce e meno operatore-dipendente la sua analisi, tale marker possa migliorare la diagnosi di SM. La bassa sensibilità, anche in una popolazione selezionata, suggerisce invece che attualmente tale marker può essere utilizzato efficientemente solo in pazienti con diagnosi di SM già definita.

## **NEUROCHIRURGIA**

### **GRANULOMA DA TEFLON SUCCESSIVO A DECOMPRESSIONE MICROVASCOLARE PER NEVRALGIA DEL TRIGEMINO. PRESENTAZIONE DI UN CASO E REVISIONE DELLA LETTERATURA**

Nicola Benedetto (Firenze)

N. Benedetto<sup>1</sup>, S. Gori<sup>2</sup>, D. Di Carlo<sup>1</sup>, G. Siciliano<sup>2</sup>, P. Perrini<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>NEUROCHIRURGIA AOUP, <sup>2</sup>EUROLOGIA AOUP)

La decompressione microvascolare è il trattamento gold standard per la nevralgia trigeminale tipica. La decompressione viene ottenuta utilizzando del teflon in quanto materiale biologicamente inerte. Nel caso presentato mostriamo una rara complicanza dell'utilizzo del teflon: la formazione di un granuloma dell'angolo ponto cerebellare con deficit multiplo dei nervi cranici. Nella presentazione viene illustrato il management di tale complicanza e una revisione della letteratura

## **MALATTIE INFIAMMATORIE DEL S.N.C.**

### **NEUROSARCOIDOSI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE: ESPERIENZA DEL CENTRO DI RIFERIMENTO REGIONALE PER LA SARCOIDOSI E ALTRE INTERSTIZIOPATIE POLMONARI**

Silvia Bocci (Siena)

S.Bocci<sup>1</sup>, B.Cekorja<sup>2</sup>, E.Bargagli<sup>1</sup>, A.Cerese<sup>3</sup>, I.Chiarotti<sup>1</sup>, M.Ulivelli<sup>1</sup>, A.Rufa<sup>1</sup>, P.Rottoli<sup>1</sup>, F.Giannini<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE, CHIRURGICHE E NEUROSCIENZE, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SIENA, SIENA <sup>2</sup>UOC MALATTIE RESPIRATORIE E TRAPIANTO POLMONARE, DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA, AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE, SIENA <sup>3</sup>UOC NEUROIMMAGINI E NEUROINTERVENTISTICA, DIPARTIMENTO DI SCIENZE NEUROLOGICHE E NEUROSENSORIALI, AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE, SIENA)

Introduzione: La neurosarcoidosi (NS) è una complicanza rara della sarcoidosi (S), con un'incidenza di casi sintomatici del 3-16%, ma con valori di prevalenza maggiori riportati negli studi post-mortem. I disturbi neurologici costituiscono l'esordio di malattia in oltre il 50% dei pazienti e la NS può presentarsi in forma isolata fino al 10% dei casi. La NS si presenta con una spiccata eterogeneità clinica, potendo coinvolgere qualunque parte del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico. Il gold standard diagnostico è la conferma istologica su biopsia d'organo, che risulta generalmente poco eseguita nel SNC, sia per la morbilità associata alla procedura che per la frequenza di falsi negativi. Materiali e Metodi: Da un'analisi retrospettiva eseguita su circa 400 pazienti affetti da S e afferenti al Centro di Riferimento Regionale per la Sarcoidosi e altre Interstiziopatie Polmonari, abbiamo individuato 22 pazienti (5,5%) che raggiungevano un grado di certezza diagnostica per "NS possibile" o superiore in almeno uno dei set di criteri attualmente riportati in letteratura; i pazienti con interessamento del nervo periferico e del muscolo senza coinvolgimento del SNC sono stati esclusi da questa casistica. Risultati: L'età media all'esordio neurologico è di 44 anni (M/F=13/9). Nove pazienti (41%) presentano in anamnesi una o più comorbidità immuno-mediate. In 17/22 pazienti (72%) la diagnosi di S è confermata istologicamente, in 2 casi (9%) su biopsia del SNC (NS definitiva). In 2 pazienti (9%) non sono state riscontrate altre localizzazioni di malattia, né durante l'iter diagnostico né durante il follow-up (NS isolata); inoltre, la NS costituisce l'esordio di malattia in 14/22 pazienti (64%). Le localizzazioni di malattia riscontrate sono: parenchima encefalico (8), meningi (8), midollo spinale (6), nervi cranici (5), ipotalamo/ipofisi (4), arterie intracraniche (1); 8 pazienti presentano localizzazioni multiple. La risonanza magnetica è risultata alterata in 20/22 pazienti (i reperti neuroradiologici nel dettaglio sono oggetto di altra comunicazione), mentre l'analisi del liquor, disponibile in 12 casi, presenta alterazioni infiammatorie in 10 pazienti. In 4 pazienti è stato eseguito il dosaggio di biomarkers specifici di S su liquor (ACE, lisozima, alfa-chitotriosidasi). Conclusioni: I criteri diagnostici di NS proposti fino ad oggi presentano vari limiti, di cui il principale è la dipendenza dalla conferma istologica di malattia. I reperti neuroradiologici, pur presentando alcune caratteristiche ricorrenti, non sono chiaramente specifici, come non lo sono i reperti liquorali, caratterizzati da un generico pattern infiammatorio. I dati attualmente disponibili riguardo sensibilità e specificità di alcuni potenziali biomarker liquorali, come l'ACE, il rapporto CD4/CD8 e l'alfa-chitotriosidasi, non risultano ancora affidabili. Per questo l'iter diagnostico deve essere indirizzato da un lato alla conferma di una causa infiammatoria della patologia neurologica, compresa la valutazione della risposta alla terapia steroidea, dall'altro alla ricerca di manifestazioni definite di S sistemica. La NS costituisce comunque una sfida diagnostica per neurologo e neuroradiologo, soprattutto in caso di presentazione isolata o all'esordio e in cui una biopsia delle lesioni neurologiche non sia praticabile.

## **NEUROFISIOPATOLOGIA**

### **LA STIMOLAZIONE CEREBELLARE A CORRENTI DIRETTE (TDCS) NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE DA ARTO FANTASMA**

Tommaso Bocci (Milano)

T. Bocci<sup>1,2</sup>, G. De Carolis<sup>3</sup>, M. Paroli<sup>3</sup>, F. Mansani<sup>2</sup>, M. Valeriani<sup>4</sup>, F. Sartucci<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>SEZIONE DI NEUROFISIOPATOLOGIA, DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, UNIVERSITÀ DI PISA; <sup>2</sup>DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA SALUTE, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO; <sup>3</sup>UNITÀ OPERATIVA DI TERAPIA ANTALGICA, AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA PISANA, PISA; <sup>4</sup>DIVISIONE DI NEUROLOGIA, OSPEDALE PEDIATRICO BAMBIN GESÙ, ROMA)

Introduzione: il “dolore da arto fantasma” rappresenta quasi una costante nei soggetti sottoposti ad amputazione, manifestandosi in circa l’80% di essi; ad oggi, non sono state dimostrate terapie efficaci, farmacologiche e non, nel trattamento e nella prevenzione dello stesso. Si ritiene, infatti, che alla sua genesi contribuiscano eterogenei meccanismi, sia a livello spinale che sopra-spinale e corticale, quali complessi fenomeni di riorganizzazione delle mappe sensori-motorie e “switch” fenotipico dei neuropeptidi spinali. Scopo del presente studio è valutare l’efficacia della stimolazione transcranica a correnti dirette (tDCS), applicata a livello cerebellare, nel trattamento post-amputazione dei sintomi dolorosi e non. Materiali e Metodi: sono stati arruolati 14 soggetti con amputazione d’arto superiore e sottoposti per cinque giorni consecutivi a tDCS anodica (intensità di stimolazione: 2.5 mA; durata della singola seduta: 20’) o sham (placebo). L’outcome clinico è stato valutato mediante scale VAS, applicate in cinque differenti domini (dolore da “arto fantasma”, dolore parossistico, dolore alla digitopressione, movimenti da arto fantasma, sensazioni da arto fantasma); la valutazione clinica è stata effettuata al giorno dell’inclusione nello studio (T0), immediatamente al termine della settimana di trattamento (T1), dopo due (T2) e quattro settimane (T3) dal termine dello stesso. Negli stessi intervalli temporali, il paziente è stato sottoposto a valutazione neurofisiologica, mediante registrazione dei Potenziali Evocati Nocicettivi da stimolo laser (“Laser Evoked Potentials”, LEPs; Nd:YAP laser). Risultati: la tDCS cerebellare anodica, rispetto alla stimolazione sham, si è dimostrata efficace nella riduzione del dolore parossistico ( $p < 0.0001$ ), delle sensazioni ( $p < 0.0001$ ) e dei movimenti da arto fantasma ( $p = 0.0003$ ), parallelamente ad un significativo decremento di ampiezza delle due principali componenti elettrofisiologiche dei LEPs (N1:  $p = 0.021$ ; N2/P2:  $p = 0.0034$ ). Discussione e conclusioni: la stimolazione cerebellare anodica migliora i sintomi, dolorosi e non, associati all’amputazione d’arto. Il target cerebellare risulta efficace nella modulazione di entrambe le componenti, verosimilmente in virtù della strategica posizione del cervelletto e delle sue ricche connessioni anatomiche tanto con il network sensitivo-motorio, da cui dipendono i sintomi dolorosi, quanto con la corteccia parietale posteriore, funzionalmente correlata allo sviluppo delle sensazioni non dolorose successive all’amputazione d’arto.

## **MALATTIE CEREBROVASCOLARI**

### **RISULTATI DEL TRATTAMENTO ENDOVASCOLARE DELLO STROKE ISCHEMICO ACUTO DA LESIONI TANDEM**

Sandra Bracco (Siena)

S. Bracco<sup>1</sup>, T. Casseri<sup>1</sup>, M. Zanoni<sup>1</sup>, I. M.Vallone<sup>1</sup>, P.Gennari<sup>1</sup>, S. Leonini<sup>1</sup>, D.G. Romano<sup>2</sup>, M. Acampa<sup>3</sup>, R. Tassi<sup>3</sup>, F. Guideri<sup>3</sup>, Marotta<sup>3</sup> G. Martini<sup>3</sup>, S. Cioni<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>UOC NEUROIMMAGINI E NEUROINTERVENTISTICA (NINT), DIPARTIMENTO DI SCIENZE NEUROLOGICHE E NEUROSENSORIALI, AOUS, SIENA; <sup>2</sup>UOC NEURORADIOLOGIA,

**INTRODUZIONE** Lo stroke ischemico acuto (SIA) da occlusione di tipo tandem di carotide interna (ICA) extracranica e grande vaso intracranico è associato ad outcome sfavorevole. La rivascolarizzazione per via intra-arteriosa del vaso intracranico occluso, con o senza posizionamento di stent carotideo, è una valida opzione in aggiunta o, in caso di controindicazioni, in alternativa alla fibrinolisi endovenosa, al fine di migliorare l'outcome funzionale a 3 mesi. **METODI** In questo studio retrospettivo sono stati considerati tutti i pazienti con SIA ed evidenza di lesione tandem (LT) che sono andati incontro ad intervento di rivascolarizzazione per via endovascolare presso il nostro Centro nel periodo 01/01/2015-31/12/2018. Per ogni paziente sono stati considerati sesso, età, fattori di rischio (diabete, dislipidemia, tabagismo, fibrillazione atriale, coronaropatia, storia attuale di neoplasia, TIA o stroke nei 3 mesi precedenti), NIHSS basale e alla dimissione, ASPECTS basale e a 24 ore, tipo (occlusione, subocclusione, stenosi >80% secondo lo score NASCET con caratteristiche di instabilità come trombo flottante o trombosi su placca) e natura (placca, dissezione) di lesione carotide, sede di lesione intracranica, tipo di approccio interventistico (proximal-to-distal o distal-to-proximal) e modalità di trattamento delle lesioni prossimale (stenting, PTA, passing-through) e distale (tromboaspirazione o stent-retriever). Come endpoint primario è stato considerato l'outcome funzionale favorevole a 3 mesi (mRS 0-2); come endpoint secondario è stata considerata la rivascolarizzazione angiografica efficace del circolo intracranico (TICI 2b-3) e carotideo. **RISULTATI** Sono stati arruolati 63 pazienti (44 maschi). L'età media era 66,7 anni (d.s. 12,1), l'NIHSS basale medio era 17,5 (d.s. 12,1), l'ASPECTS basale mediano era 9 (range 6-10). In 34 casi era presente una occlusione completa di carotide, in 23 casi una subocclusione ed in 6 casi una placca instabile con stenosi >80% . Era presente una dissezione di carotide in 11 casi. La sede di occlusione distale era a livello del tratto C1 di ACI intracranica (non "T") in 5 casi, C1 a "T" in 18 casi, M1 in 25 casi, M2 ed M3 in 12 casi. In 3 casi, che avevano fatto fibrinolisi ev, al controllo angiografico non è stato riscontrato un embolismo distale. La fibrinolisi endovenosa è stata effettuata in 42 casi. In 37 casi (58,7%) è stato posizionato uno stent carotideo, con approccio distal-to-proximal in 23 casi (62,2%). In 29 casi è stato somministrato tirofiban, in 12 casi aspirina ed in 1 caso tirofiban+aspirina. In 55 casi si è ottenuta una buona ricanalizzazione di carotide. In 46 casi si è ottenuto un TICI 2b-3. In particolare, in 4 casi si è osservato un TICI>2b in assenza di rivascolarizzazione della carotide. L'ASPECTS mediano a 24 ore era 7 (range 2-10) e l'NIHSS medio alla dimissione era 11,8 (d.s. 0,5). Un mRS 0-2 a 3 mesi è stato osservato in 28 casi (44,4%). Si è osservata emorragia in 13 casi, di cui sintomatica in 5 (7,9%). La mortalità a 3 mesi è stata di 9, di cui in 4 casi (6,3%) correlata all'ischemia cerebrale. **CONCLUSIONI** L'intervento di ricanalizzazione endovascolare in caso di SIA da LT, con o senza stenting carotideo in emergenza, è sicuro ed efficace nell'ottenere una buona rivascolarizzazione dei vasi occlusi, con conseguente miglioramento dell'outcome funzionale a 3 mesi.



## DISORDINI DEL MOVIMENTO

### ANTICOLINERGICI E MALATTIA DI PARKINSON: POSSIBILI NUOVI ORIZZONTI

Nicole Campese (Pisa)

N. Campese<sup>1</sup>, S. Mazzucchi<sup>2</sup>, D. Frosini<sup>2</sup>, E. Del Prete<sup>1</sup>, S. Giannoni<sup>1</sup>, U. Bonuccelli<sup>1</sup>, R. Ceravolo<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>UO NEUROLOGIA, DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, UNIVERSITÀ DI PISA, VIA ROMA 67, 56126, PISA, ITALIA <sup>2</sup>UO NEUROLOGIA, DIPARTIMENTO DI SPECIALITÀ MEDICHE, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA, VIA ROMA 67, 56126, PISA, ITALIA)

Introduzione: Gli anticolinergici sono, in accordo alle attuali linee guida, farmaci utilizzabili nel trattamento della fase iniziale della Malattia di Parkinson in monoterapia o come add on therapy (Livello B) in pazienti senza complicanze motorie (1). L'efficacia degli anticolinergici sui sintomi motori è stata indagata in un numero limitato di studi, i cui risultati hanno dimostrato che tali farmaci producono analogo beneficio sul tremore rispetto ai dopamino-agonisti, non sono state tuttavia evidenziate significative variazioni in riferimento a sintomi differenti dal tremore come rigidità e acinesia (2,3). Sulla base di tali premesse ed in considerazione dell'elevata incidenza di effetti collaterali riportati, gli anticolinergici sono utilizzati in un numero molto limitato di pazienti, per lo più quando il controllo del tremore attraverso altri farmaci dopaminergici non è soddisfacente. Non sono disponibili dati riguardo all'utilità di questi farmaci nel trattamento di disturbi associati alla Malattia di Parkinson quali la distonia, frequenti nelle forme di malattia ad esordio precoce. Obiettivi: analizzare efficacia e tollerabilità degli anticolinergici nel trattamento di sintomi parkinsoniani diversi dal tremore. Materiali e metodi: pazienti con diagnosi di Malattia di Parkinson (MP) di età inferiore ai 60 anni che riferivano sintomi come rigidità o postura distonica all'arto superiore o inferiore sono stati trattati con Triesilfenidile o Biperidene come add on therapy alla terapia dopaminergica. Sono stati registrati dati clinico-demografici ed è stato misurato sia il beneficio oggettivo dalla terapia attraverso la scala Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) subitem III al momento dell'arruolamento (T0) ed a 6 mesi dall'inizio della terapia con anticolinergico (T1). Il miglioramento soggettivo percepito dal paziente è stato valutato al T1 attraverso la scala Patient Global Impression (PGI). Risultati: sono stati reclutati 12 pazienti (8 donne, 5 uomini) di età media  $48.8 \pm 5.7$  anni e con durata media di malattia al T0 di  $3.3 \pm 0.9$  anni. Il LEDD medio è risultato 240.6. Nove pazienti sono stati trattati con Triesilfenidile (dosaggio medio 3,5 mg) e 3 con Biperidene (dosaggio medio 4 mg). L'UPDRS III medio al T0 risultava 17.4, con significativa riduzione al T1 (14.2,  $p=0.025$ ). La PGI globale è risultata 2.3 (miglioramento lieve-moderato). Tre pazienti (25%) hanno riferito lieve xerostomia; solo in un caso (8%) si è resa necessaria la sospensione del farmaco per la concomitante presenza di confusione mentale. Discussione e conclusioni: In sottopopolazioni selezionate di pazienti affetti da MP gli anticolinergici sono farmaci ben tollerati. I nostri risultati suggeriscono un lieve-moderato beneficio di tali farmaci anche su sintomi diversi dal tremore, con un miglioramento del quadro clinico globale oggettivo e soggettivo. Bibliografia: (1) Ferreira JJ et al., Eur J Neurol 2013 (2) Schrag A et al., Mov Disord 1999 (3) Katzenschlager R et al., Cochrane Database Syst Rev 2003

## NEUROFISIOPATOLOGIA

### UN CASO CLINICO DI COMA DI INCERTA EZIOLOGIA

Nicole Campese (Pisa)

N. Campese<sup>1</sup>, I. Trivelli<sup>2</sup>, M. Cosottini<sup>3</sup>, E. Bonanni<sup>1</sup>, M. Maestri Tassoni<sup>4</sup>, U. Bonuccelli<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>UO NEUROLOGIA, DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, UNIVERSITÀ DI PISA, VIA ROMA 67, 56126, PISA, ITALIA <sup>2</sup>UO NEURORADIOLOGIA, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA, VIA PARADISA 2, 56124, PISA, ITALIA <sup>3</sup>UO NEURORADIOLOGIA, DIPARTIMENTO DI RICERCA TRASLAZIONALE E NUOVE TECNOLOGIE IN MEDICINA E CHIRURGIA, UNIVERSITÀ DI PISA, VIA RISORGIMENTO 36, PISA, ITALY <sup>4</sup>UO NEUROLOGIA, DIPARTIMENTO DI SPECIALITÀ MEDICHE, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA, VIA ROMA 67, 56126, PISA, ITALIA)

**Introduzione** Le alterazioni dello stato di coscienza possono essere espressione di molteplici processi fisiopatologici (cerebrovascolari, infettivi, tossico-metabolici) di non sempre immediato inquadramento diagnostico in regime di urgenza. Presentiamo il caso di un soggetto con coma rapidamente evolutivo di natura incerta. **Caso clinico** Un uomo di 79 anni, soporoso da 24 ore, giungeva al PS. In anamnesi si segnalavano sordo-mutismo congenito, grave ipovisione bilaterale e diabete mellito di tipo II in terapia con sulfoniluree (Glibenclamide). Da alcune settimane venivano riferite turbe comportamentali caratterizzate da irritabilità e scoppi d'ira per cui, da 3 giorni, assumeva neurolettici (Aloperidolo) e benzodiazepine (Bromazepam). In PS il paziente presentava modesto rialzo febbrile (37.5°C), una glicemia di 28 mg/dl, lieve iperCKemia e leucocitosi. All'esame obiettivo il paziente non era contattabile e risultava oppositivo. Allo stimolo doloroso non era presente alcuna risposta verbale né apertura degli occhi. Tuttavia, il paziente fletteva gli arti superiori senza localizzazione il dolore (GCS=6). Il riflesso corneale era bilateralmente assente, il fotomotore torpido, il riflesso cutaneo plantare in estensione bilaterale. L'ipoglicemia veniva corretta, senza significativo miglioramento della vigilanza. Tra le ipotesi alternative venivano considerati l'ictus, lo stato di male epilettico non convulsivo, l'encefalite, il coma iatrogeno e la sindrome maligna da neurolettici. La TC cranio all'ingresso ed il controllo a 24 ore non evidenziavano lesioni focali acute di natura ischemica o emorragica. L'EEG era diffusamente rallentato e scarsamente reattivo allo stimolo nocicettivo (non testabili altri stimoli sensoriali per cecità e sordità) senza alterazioni parossistiche epilettiformi. L'esame liquorale era nella norma. La somministrazione di flumazenil e naloxone non apportava sostanziali modificazioni al quadro clinico. Il rialzo delle CPK, l'ipertermia e la rigidità erano modeste e non sembravano clinicamente compatibili con un quadro di sindrome maligna da neurolettici. La RM encefalo eseguita dopo 3 giorni mostrava fenomeni di degenerazione dei fasci cortico-spinali dal ponte alle regioni corticali sul versante sinistro e dello splenio con consensuale restrizione della diffusività anche a livello cortico-sottocorticale occipito-polare sinistro. Tali reperti apparivano compatibili con un insulto ipoglicemico protratto. Senza mai riprendere coscienza, dopo 5 giorni, il paziente decedeva. **Discussione e conclusioni:** lo stato soporoso ed il coma possono essere causati da numerosi meccanismi patogenetici, la cui tempestiva definizione e correzione è cruciale per il miglioramento della prognosi dei pazienti. La reversibilità del quadro e l'entità del danno dipendono da

natura e durata dell'esposizione alla noxa patogena per cui è prioritaria l'identificazione di cause correggibili di coma tra cui l'ipoglicemia. Diverse indagini strumentali possono essere d'aiuto nell'inquadramento del coma (esami ematochimici, EEG, TC ed RM encefalo) ma un'accurata raccolta anamnestica ed un dettagliato esame obiettivo rappresentano un elemento cruciale per indirizzare correttamente l'iter diagnostico.

## **EMICRANIA**

### **HANDL SYNDROME: UN QUADRO NON SEMPRE RICONOSCIUTO**

Cecilia Carlesi (Versilia)

C. Carlesi<sup>1</sup>, C. Lucetti<sup>1</sup>, C. Berti<sup>1</sup>, C. Logi<sup>1</sup>, P. Di Marco<sup>1</sup>, A. Nuti<sup>1</sup>, P. Del Dotto<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>UOC NEUROLOGIA, USL TOSCANA NORD OVEST, OSPEDALE VERSILIA <sup>2</sup>UOC NEUROLOGIA – COORDINATORE TECNICO DI NEUROFISIOPATOLOGIA, DIPARTIMENTO DELLE PROFESSIONI SANITARIE DELLA DIAGNOSTICA PER IMMAGINI A, USL TOSCANA NORD OVEST, OSPEDALE VERSILIA)

Introduzione. La sindrome caratterizzata da cefalea e deficit neurologici transitori con linfocitosi liquorale (HaNDL Syndrome) è una patologia benigna, autolimitantesi, di difficile diagnosi, la cui patogenesi risulta ancora oggi oscura. Caso clinico. Un uomo di 37 anni, forte fumatore, storia di emicrania senz'aura, con aumento in frequenza negli ultimi mesi degli attacchi e abuso di FANS (Ibuprofene 600 mg cp), si presentava al Pronto Soccorso per afasia espressiva, stato confusionale, lieve deficit di forza all'arto superiore destro, associati a cefalea e vomito. Dopo aver effettuato TC cranio e Angio-TC dei vasi intracranici in urgenza (negative), si verificava una completa regressione dei deficit neurologici. Veniva effettuata RM encefalo con mdc che risultava negativa ed il paziente veniva dimesso, dopo consulenza psichiatrica, con diagnosi di "stato confusionale". Il giorno successivo il paziente accedeva nuovamente al PS per episodio di afasia espressiva associata a cefalea frontotemporale destra pulsante della durata di 2 ore circa. Eseguiva nuovo controllo TC cranio (negativa) ed EEG che mostrava la presenza di Frontal Intermittent Rhythmic Delta Activity (FIRDA). Nel sospetto di una HaNDL Syndrome venivano eseguiti esame chimico fisico del liquor, TSH, batteria reumatica, dosaggio anticorpi anti-Borrelia, ricerche sierologiche per Varicella Zoster, Salmonella Typhi, Salmonella Paratyphi, Brucella Melitensis, Epstein Barr, Citomegalovirus, Herpes Simplex 1, 2, Micoplasma, HAV, HBV, HCV. Le ricerche sierologiche erano negative così come la batteria reumatica. L'esame chimico-fisico del liquor mostrava la presenza di una marcata pleiocitosi linfocitica (linfociti 288/m; 90% linfociti, 10% monociti), aumento delle proteine 398 mg/dl. La ricerca di genomi virali era negativa. Il paziente è stato trattato con Triptani al bisogno e/o Paracetamolo 1 g ev. Successivamente si sono verificati ulteriori episodi di cefalea con caratteristiche emicraniche associate a turbe dell'eloquio di breve durata. Nei mesi a seguire gli attacchi emicranici si sono ridotti e non si sono più associati a deficit neurologici focali. Il tracciato EEG si è normalizzato con progressiva scomparsa dei FIRDA. Conclusioni. Insieme all'epilessia, la HaNDL syndrome è una delle diagnosi più frequenti nei pazienti con "stroke mimics" e di solito è sospettata solo dopo una seconda presentazione del paziente al PS. Altre misdiagnosi sono l'emicrania stessa, l'encefalite, i disturbi da conversione e la sindrome da encefalopatia posteriore reversibile.

## **FIBRINOLISI**

### **RECIDIVA DI ICTUS ISCHEMICO NEL CORSO DI FIBRINOLISI SISTEMICA: CASO CLINICO E REVISIONE DELLA LETTERATURA**

Caterina Berti (Versilia)

C. Berti<sup>1</sup>, C. Carlesi<sup>1</sup>, C. Logi<sup>1</sup>, E. Caldarazzo Ienco<sup>1</sup>, M. Da Prato<sup>2</sup>, A. Grigolini<sup>3</sup>, M. Mancuso<sup>4</sup>, P. Del Dotto<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>UOC NEUROLOGIA, USL TOSCANA NORD OVEST, OSPEDALE VERSILIA. <sup>2</sup>UOC RADIOLOGIA, USL TOSCANA NORD OVEST, OSPEDALE VERSILIA. <sup>3</sup>UOC NEURORADIOLOGIA, AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA. <sup>4</sup>UOC NEUROLOGIA, AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA)

Introduzione. La ricorrenza di ictus ischemico nel corso di trattamento fibrinolitico endovenoso è un evento molto raramente riportato in letteratura. Caso clinico. Un uomo di 78 anni, con storia di cardiopatia ischemica cronica, ipertensione arteriosa, diabete mellito tipo II, si presentava al Pronto Soccorso per afasia espressiva. Dopo aver effettuato TC cranio e Angio-TC dei vasi intracranici in urgenza (negative), veniva intrapreso trattamento trombolitico ev sospeso dopo circa 10 minuti dall'inizio dell'infusione per comparsa di severa agitazione psicomotoria, grave disartria ed emiplegia sinistra. Veniva eseguita TC cranio di controllo (negativa per lesioni emorragiche) e nuova Angio TC dei vasi extra ed intracranici con evidenza di occlusione del tratto M1 dell'arteria cerebrale media di destra. Trasferito presso l'azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana è stato sottoposto a trombectomia meccanica. Il controllo TC cranio a 24 ore dall'evento mostrava una sfumata ipodensità a cavallo del solco prerolandico di sinistra. Clinicamente migliorato veniva successivamente trasferito presso l'Ospedale Versilia. Obiettivamente era rilevabile solo una disartria e ipostenia all'arto superiore sinistro di lieve entità. Durante la degenza il paziente eseguiva vari accertamenti tra cui ECG seriatim (nella norma), ecocardiogramma (non immagini riferibili a trombi, moderata disfunzione ventricolare sinistra con esiti cicatriziali) ed RM encefalo che mostrava la presenza, nelle sequenze in diffusione di circoscritta area di diffusività ristretta a sede peritrigonale sinistra, fronto-parietale sin e a livello nucleo-capsulare dx. Il paziente, asintomatico dal punto di vista neurologico, veniva dimesso, con terapia antiaggregante piastrinica e statine. Conclusioni. L'ictus ricorrente durante trattamento fibrinolitico sistemico è un evento raro ma possibile, probabilmente da riferire a cardioembolismo.

## **MALATTIE INFIAMMATORIE DEL S.N.C.**

### **ENCEFALITI LIMBICHE: CARATTERIZZAZIONE CLINICA E OUTCOME IN FORME SIERONEGATIVE E SIEROPOSITIVE PER AB ANTINEURONE**

Silvia Casagrande (Firenze)

S. Casagrande<sup>1,2</sup>, G. Gastaldi<sup>3</sup>, A. Barilaro<sup>2</sup>, T. Biagioli<sup>4</sup>, M. Paganini<sup>2</sup>, D. Franciotta<sup>2</sup>, L. Massacesi<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE, PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO E SALUTE DEL BAMBINO, UNIVERSITÀ DI FIRENZE. <sup>2</sup>NEUROLOGIA, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA CAREGGI <sup>3</sup>UROLOGIA, ISTITUTO NEUROLOGICO NAZIONALE CASIMIRO MONDINO, PAVIA <sup>4</sup>LABORATORIO CENTRALE, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA CAREGGI)

**INTRODUZIONE:** L'encefalite limbica (LE) è una forma di encefalite autoimmune caratterizzata da esordio acuto o subacuto di deficit della memoria a breve termine e/o di disturbi comportamentali, spesso associati a crisi epilettiche temporali ad esordio focale eventualmente secondariamente generalizzate. Nonostante la EL venga di regola ancora compresa tra le sindromi neurologiche paraneoplastiche classiche, essa si presenta più frequentemente in forma autoimmune idiopatica o post-infettiva generalmente legata ad anticorpi (Ab) diretti verso antigeni (Ag) di superficie neuronale. In alcuni casi non è tuttavia possibile rilevare un Ab associato (LE sieronegative). Nei casi seronegativi, i nuovi criteri diagnostici delle encefaliti autoimmuni, (Graus et al., 2016), consentono oggi di porre ugualmente una diagnosi definitiva anche in assenza degli Ab specifici. Tuttavia ad oggi un'analisi comparativa sulle differenze cliniche e di outcome tra le forme sieropositive e sieronegative, non è ancora disponibile. **METODI:** Sono stati inclusi retrospettivamente tutti i pazienti con età >18 anni afferenti ad un ospedale universitario tra gennaio 2013 e dicembre 2016 che, al momento della presa in carico, soddisfacevano i citati criteri di Graus per LE. I pazienti inclusi sono poi stati stratificati per tipologia di Ab osservato, nelle seguenti categorie: - LE con Ab anti Ag neuronali intracellulari (INTRA-LE), - LE con Ab anti Ag neuronali di superficie (SUP-LE), - LE senza Ab anti Ag neuronali (NEG-LE). Le caratteristiche cliniche, laboratoristiche e strumentali dei tre gruppi sono state quindi confrontate ed sono state valutate eventuali differenze in termini di presentazione clinica, di trattamento e di outcome. **RISULTATI:** Sono stati inclusi 30 pazienti: 7 INTRA-LE; 12 SUP-LE e 11 NEG-LE. La presentazione clinica era simile, fatta eccezione per un più frequente esordio acuto nel gruppo NEG-LE. I tre gruppi differivano tuttavia per tempi d'esordio e per frequenza di associazione con neoplasie. L'analisi dell'outcome ha mostrato una prognosi complessivamente migliore nel gruppo SUP-LE rispetto al INTRA-LE. I pazienti NEG-LE presentavano invece caratteristiche intermedie. **CONCLUSIONI:** La differenza tra i vari sottotipi di LE in termini di decorso clinico, associazione tumorale e prognosi, sottolinea l'importanza della caratterizzazione anticorpale ai fini di identificare la patogenesi sottostante ed adeguare sulla base di questa il management del paziente.

## **ICTUS GIOVANILE**

### **UNA NUOVA MUTAZIONE DEL GENE SMAD 3 CASE REPORT**

Maria Chiara Caselli (Pisa)

M.C. Caselli<sup>1</sup>, N. Giannini<sup>1</sup>, E. Ferrari<sup>1</sup>, A. Caligo<sup>1</sup>, M. Mancuso<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>CLINICA NEUROLOGICA UNIVERSITÀ DI PISA E <sup>1</sup>SD GENETICA MOLECOLARE, AOU PISA)

La Sindrome di Loyes Dietz rientra nell'ambito delle collagenopatie, malattia genetica a trasmissione autosomica dominante, di cui sono descritti 5 sottotipi. Caratteristica principale è il coinvolgimento del distretto vascolare, con formazione di aneurismi e/o

dilatazioni a localizzazione cerebrale, toracico e addominale, associato ad anomalie scheletriche e cutanee. Si riporta il caso di una paziente con una nuova mutazione del gene SMAD 3, non descritta in letteratura, gene che correla con la Sindrome di Loyes Dietz tipo III. Caso Clinico: Donna, 36 anni, in anamnesi dissezione aortica tipo Stanford A (tipo I secondo DeBakey) con interessamento distale fino in sede iliaca bilaterale, trattata con sostituzione protesica valvolare e dell'aorta toracica secondo Bentall. Nel 2008 veniva ricoverata presso la UO Neurologia AOU-Pisa per comparsa di cefalea e riscontro al EcocolorDoppler VCA di estensione della dissezione a carico della Arteria Carotide Comune di Destra, si eseguiva TC cranio, negativa e angioRM con conferma del reperto doppler. Sottoposta a followup vascolare, nel 2016 l'Angio TC addominale documentava dissezione cronica Aorta sopra renale (37x37mm diametri AP e LL) e sotto renale (28x30mm) fino ad interessamento dell'arteria Iliaca Comune Destra e Sinistra. Coinvolto il tripode celiaco all'origine con stenosi ostiale >60%. Dilatazione aneurismatica dell'arteria epatica comune (19x16mm). Dilatazione aneurismatica dell'arteria splenica 15mm. Dissezione prossimale arteria mesenterica superiore e doppio lume arterioso 12mm. Sottoposta quindi ad aneurissectomia e resezione parziale dell'arteria splenica e splenectomia. L'esame biptico mostrava Medionecrosi Cistica, inizialmente inquadrata come Malattia di Erdheim (invecchiamento parietale aortico su base idiopatica). Nel 2017 è stata sottoposta ad intervento di clippaggio per aneurisma carotideo destro sanguinante con ESA satellite. All'ultimo controllo EcocolorDoppler (aprile 2018) il quadro appariva stabile confermando i precedenti reperti. Seguita presso Ambulatorio Malattie Vascolari dell'AOU-Pisa è stata sottoposta ad analisi del DNA, indagando i seguenti geni: inizialmente COL 3A 1, TGFBR1 e TGFBR2, con risultato negativo, quindi un pannello ampliato comprendente GLA, NOTCH3, HTRA1, CTSA, LMNB1, CSF1R, TREX1, FBN1, SLC2 A 10, SMAD3, APP, TGFB2, COL1 A1, COL4 A1, COL5 A1, COL5 A2. E' risultata una mutazione a carico del gene SMAD3 c328 G>T, p. Glu110 Ter exon 2, mutazione nonsense che codifica per una proteina con funzionalità alterata. La mutazione di questo gene è patognomonica per la syndrome di Loyes Dietz tipo III. La paziente è stata quindi indagata sul versante scheletrico, essendo la Sindrome di Loyes Dietz tipo III caratterizzata oltre che da dissezione e aneurismi vascolari da osteoartrite che spesso precede l'interessamento vascolare. Apparentemente la paziente non presenta coinvolgimento di questo tipo.

## **EPILESSIA**

### **IDENTIFICAZIONE IN RISONANZA MAGNETICA DELL'AREA EPILETTOGENA NEI PAZIENTI NELL'ETÀ EVOLUTIVA: RUOLO DELLA TECNICA ARTERIAL SPIN LABELING**

Ivano Chiarotti (Siena)

I. Chiarotti<sup>1</sup>, S. De Luca<sup>2</sup>, L. Monti<sup>3</sup>, P. Galluzzi<sup>3</sup>, S. Ferranti<sup>2</sup>, S. Grosso<sup>2</sup>, A. Cerase<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE, CHIRURGICHE E NEUROSCIENZE, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SIENA, SIENA. <sup>2</sup>CLINICA PEDIATRICA, DIPARTIMENTO DI MEDICINA MOLECOLARE E DELLO SVILUPPO, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SIENA, SIENA. <sup>3</sup>UOC NEUROIMMAGINI E NEUROINTERVENTISTICA, AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA)

SENESE, SIENA)

Obiettivi: L'inquadramento diagnostico delle manifestazioni epilettiche nell'età evolutiva si avvale di un'esatta valutazione anamnestica, con particolare riferimento alle caratteristiche sintomatologiche delle crisi, in associazione a indagini strumentali quali Elettroencefalogramma (EEG) e Risonanza Magnetica (RM), mirate all'identificazione dell'area corticale epilettogena al fine di impostare più precisamente la gestione terapeutica. Oltre alle modalità di diagnostica per immagini già note (PET/SPECT cerebrale), la sequenza Arterial Spin-Labeling (ASL), consentendo l'elaborazione di una mappa della perfusione cerebrale senza la somministrazione di mdc, può integrare le informazioni di RM morfologiche con un basso impatto in termini di invasività, di costi e di durata dell'esame diagnostico. Metodi: Sono state raccolte consecutivamente le cartelle cliniche dei pazienti afferenti alla SOD Pediatria, ricoverati nel periodo 2016-2018 per episodio di crisi comiziale. Sono stati raccolti i dati relativi ai risultati degli studi EEG ed RM, considerando come criterio di inclusione l'esecuzione della sequenza ASL in corso del primo esame RM eseguito sui piccoli pazienti. Risultati: Sono stati valutati 56 pazienti pediatrici (29 femmine; 27 maschi; intervallo d'età: 1 mese – 18 anni) ricoverati per crisi comiziale. In 19/56 (33,9%) pazienti è stata eseguita lo studio ASL nell'ambito dell'indagine RM. L'analisi delle immagini ASL ha dimostrato alterazioni dello stato perfusionale cerebrale in 10/19 (52,6%) soggetti (7 certi, 3 dubbi). 3 pazienti dei 10 risultati positivi sono stati successivamente esclusi dallo studio per l'inquadramento dei reperti ASL nel contesto di crisi comiziali ad eziologia non primariamente epilettica (sofferenza ipossico-ischemica perinatale: 2; tumore o displasia cerebrale: 1). Per 3 dei 4 pazienti con certe alterazioni allo studio ASL, i reperti perfusionali erano in accordo con il dato anamnestico-clinico e con i risultati EEG. Conclusioni: La tecnica ASL, versatile e a bassa invasività per la stima della perfusione cerebrale anche nei pazienti pediatrici, può diventare importante per definire i disordini epilettogeni in termini di sede, anche integrando e supportando eventuali reperti dubbi all'imaging RM convenzionale e/o all'EEG. Possibili prospettive future sono ipotizzabili nel supporto al trattamento neurochirurgico dell'epilessia (valutazione pre-chirurgica non invasiva), ed in una possibile migliore definizione funzionale del disordine epilettico.

## **MALATTIE INFIAMMATORIE DEL S.N.C.**

### **NEUROSARCOIDOSI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE: ESPERIENZA DEL CENTRO DI RIFERIMENTO REGIONALE PER LA SARCOIDOSI E ALTRE INTERSTIZIOPATIE POLMONARI. REPERTI NEURORADIOLOGICI**

Ivano Chiarotti (Siena)

I. Chiarotti<sup>1</sup>, S. Bocci<sup>1</sup>, B. Cekorjia<sup>2</sup>, E. Bargagli<sup>1</sup>, L. Agnelli<sup>1</sup>, A.S. Pio<sup>1</sup>, L. Monti<sup>3</sup>, M.A. Mazzei<sup>1</sup>, F. Giannini<sup>1</sup>, P. Rottoli<sup>1</sup>, A. Cerase<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE, CHIRURGICHE E NEUROSCIENZE, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SIENA, SIENA. <sup>2</sup>UOC MALATTIE RESPIRATORIE E TRAPIANTO POLMONARE, DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA, AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE, SIENA. <sup>3</sup>UOC NEUROIMMAGINI E

Obiettivi: La sarcoidosi è una patologia idiopatica con variabili modalità di presentazione e severità della prognosi. Nonostante le forme che comprendano anche la localizzazione al sistema nervoso centrale (Neurosarcoidosi: NS) costituiscano il 5-15% dei casi, la sintomatologia neurologica si identifica con l'esordio clinico della patologia per almeno la metà di quest'ultimi. Inoltre, studi autoptici hanno dimostrato una prevalenza superiore di interessamento del SNC rispetto all'evidenza clinica. Con la presente Comunicazione, si intende presentare i più comuni reperti di Tomografia Computerizzata (TC) e Risonanza Magnetica (RM) della NS sulla base della descrizione di 22 pazienti con NS osservati presso il nostro Policlinico. Il più ampio inquadramento diagnostico e terapeutico ambito clinico neurologico e pneumologico è oggetto di altra comunicazione. Materiali e metodi: Sono stati raccolte retrospettivamente le informazioni cliniche, laboratoristiche, istologiche e neuroradiologiche in una popolazione di circa 400 pazienti con sarcoidosi, registrandone: lo spettro di manifestazioni di NS; i reperti TC, RM e Angiografici, sia alla diagnosi che evolutivamente, con riferimento a sedi di lesione che a caratteristiche di segnale e di impregnazione dopo mezzo di contrasto (mdc); la disponibilità di conferma istologica, inclusa l'eventuale esecuzione di biopsia, e di indagini di laboratorio. Risultati: 22 pazienti (5,5%, 13 maschi, 9 femmine; età media all'esordio delle manifestazioni neurologiche: 44 anni) sono risultati affetti da NS. La patologia era sistemica in 20/22 (91%) pazienti, mentre la NS era isolata nei restanti 2 (9%). 2 pazienti sono stati sottoposti a biopsia del SNC (NS "definita"). La RM ha mostrato alterazioni patologiche in 20 (91%) dei 22 pazienti, con impregnazione dopo mdc della/e lesione/i in 17/20 (85% dei pazienti RM-positivi). Le localizzazioni erano: encefalo in 8 pazienti, meningi in 8, midollo spinale in 6, nervi cranici in 5, ipotalamo/ipofisi in 4, arterie intracraniche in 1, multiple in 8. Conclusioni: Questa comunicazione presenta i più comuni reperti neuroradiologici, in particolare TC e RM, in corso di NS. Sebbene non esistano reperti patognomonic di NS, la letteratura più recente attribuisce alla Neuroradiologia, e in particolare alla RM, un ruolo determinante sia per ipotizzare la diagnosi che per localizzare le lesioni elegibili per eventuale biopsia. Comunque, la NS è un'entità di difficile diagnosi, in particolare se isolata e soprattutto per i pazienti non candidabili a biopsia del SNC. Una adeguata indicazione ed intuizione neuroradiologica appare necessaria. La corretta diagnosi può essere ottenuta solo con la stretta collaborazione tra Neurologo, Neuroradiologo, Pneumologo e Neurochirurgo, programmando anche il trattamento ed il monitoraggio più appropriati.

## **MALATTIE CEREBROVASCOLARI**

### **POTENZIALITÀ DELL'ANGIOGRAFIA-TC MULTIFASICA E DELLA PERFUSIONE-TC NELLA DIAGNOSI DI OCCLUSIONE ACUTA DEI SEGMENTI M2-M3 DI ARTERIA CEREBRALE MEDIA IN CORSO DI ICTUS ISCHEMICO: CON ATLANTE RADIOLOGICO DEI TERRITORI VASCOLARI**

Ivano Chiarotti (Siena)

A.Cerase<sup>1</sup>, L. Agnelli<sup>2</sup>, A.S. Pio<sup>2</sup>, U. Arriguci<sup>1</sup>, P. Galluzzi<sup>1</sup>, M. Bellini<sup>1</sup>, L. Monti<sup>1</sup>, G. Guazzi<sup>3</sup>, I. Chiarotti<sup>2</sup>



(<sup>1</sup>UOC NEUROIMMAGINI E NEUROINTERVENTISTICA, AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE, SIENA. <sup>2</sup>DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE, CHIRURGICHE E NEUROSCIENZE, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SIENA, SIENA. <sup>3</sup>UOSA DIAGNOSTICA IN EMERGENZA-URGENZA, AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE, SIENA)

Obiettivi : La Angiografia mediante Tomografia Computerizzata con tecnica multifasica di (ATCm) e lo studio di Perfusione-TC (TCP) sono progressivamente state acquisite nella pratica clinica per la valutazione dell'ictus ischemico acuto (IIsA) nei riguardi dei circoli collaterali piali (CCp) e dell'estensione dell'ischemia e delle aree cerebrali ipoperfuse. Tuttavia, scarsa è la conoscenza sulle capacità diagnostiche nei confronti del tromboembolismo acuto in arterie di medio calibro, distali al segmento M1 dell'arteria cerebrale media (ACM). Scopi di questa comunicazione sono: - esporre i risultati relativi alla capacità diagnostica dell'ATCm nei confronti dell'occlusione acuta dei segmenti M2-M3 di ACM; - presentare un atlante dei territori vascolari dei segmenti M2-M3 basato sulla TCP, in caso di CCp sia presenti che assenti. Metodi: Le indagini ATCm e TCP di oltre 500 pazienti ammessi in "Percorso Stroke" sono state valutate retrospettivamente. I criteri di inclusione per il presente studio sono stati: - diagnosi ATCm, evidenziabile alla prima indagine radiologica eseguita presso il Pronto Soccorso, di occlusione arteriosa acuta distale al segmento M1 di ACM; - assenza di occlusione acuta o di stenosi severa in sede arteriosa epiaortica extra-cranica; - esecuzione della ATCm precedente ad altre indagini radiologiche quali Risonanza Magnetica e/o Angiografia per catetere. **NON CAPISCO!** Risultati: Sono state diagnosticate 38 occlusioni M2-M3 in 38 pazienti. 20 pazienti hanno ricevuto il trattamento fibrinolitico per via sistemica; per 3 Pazienti, l'Angiografia per catetere è stata condotta per conferma diagnostica e/o trattamento di rivascolarizzazione, con trattamento associato di rivascolarizzazione per via intra-arteriosa e sistemica in 2. In 5/38 pazienti (13%), la tecnica TCAM ha precocemente evidenziato ritardo di impregnazione arteriosa a valle della sede di occlusione. Le indagini TCP hanno consentito la redazione di un atlante dei territori vascolari M2-M3. Conclusioni: Nonostante alcune limitazioni (design retrospettivo, mancanza – allo stato attuale del lavoro – di correlazioni con l'esito clinico), i risultati di questo studio monocentrico confermano il ruolo dello studio multimodale in TC dell'IIsA, anche per l'identificazioni di occlusioni dei segmenti M2-M3, già scenario di possibile interventi terapeutici. La valutazione dei dati perfusionali di mappatura dei territori vascolari implica una più accurata conoscenza e correlazione con la clinica di esordio nelle fasi precoci dell'inquadramento diagnostico.

## **NEUROCHIRURGIA (ESA)**

### **TUMORI PRIMITIVI DEL TRONCO ENCEFALICO NEL'ETÀ ADULTA. REPERTI NEURORADIOLOGICI E CORRELAZIONI CLINICHE**

Ivano Chiarotti (Siena)

A. Cerase<sup>1</sup>, I. Chiarotti<sup>2</sup>, G. Rubino<sup>3</sup>, M. Bellini<sup>1</sup>, P. Galluzzi<sup>1</sup>, L. Monti<sup>1</sup>, U. Arrigucci<sup>1</sup>, P. Tini<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>UOC NEUROIMMAGINI E NEUROINTERVENTISTICA, AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE, SIENA. <sup>2</sup>DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE, CHIRURGICHE E NEUROSCIENZE, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SIENA, SIENA. <sup>3</sup>UOC RADIOTERAPIA,

**Obiettivi:** I tumori del tronco encefalico (TTE) nell'adulto costituiscono un'entità rara e caratterizzata da notevole variabilità di presentazioni cliniche (combinazione di disfunzione di nervi cranici con sintomi neurologici focali). A differenza dell'età pediatrica, solo una porzione minoritaria (25~33%) delle neoplasie del sistema nervoso dell'adulto si manifesta nella fossa cranica posteriore. I gliomi costituiscono la forma maligna di maggiore incidenza, a sede d'origine più spesso pontina (circa 60% dei casi) e sono gravati da elevata mortalità. Le considerazioni esposte nella presente Comunicazione intendono stimolare la consapevolezza delle principali caratteristiche neuroradiologiche, raccogliendo inoltre i più rilevanti dati di presentazione clinica, patologici, di evoluzione e di trattamento a partire dall'esperienza di un singolo centro. Si mette enfasi sul ruolo della risonanza magnetica (RM), tecnica elettiva per lo studio di queste entità patologiche. **Metodi:** Sono state studiate le cartelle cliniche e le immagini RM di pazienti con diagnosi di tumore primitivo del tronco encefalico (TE) presso un policlinico universitario, tra il 2000 ed il 2018. Le informazioni cliniche comprendevano: sintomi di presentazione, risultati del primo esame obiettivo neurologico ed evoluzione clinica. Tra i reperti neuroradiologici raccolti: alterazione di segnale, impregnazione dopo mezzo di contrasto, idocéfalo, infarcimento emorragico. Ulteriori dati anamnestici: progressione/evoluzione clinico-radiologica; esecuzione di neurochirurgia a scopo biotico o terapeutico; eventuali trattamenti chemio/radioterapici. **Risultati:** In 10 pazienti (5 maschi, 5 femmine; intervallo d'età alla diagnosi: 18-80 anni), l'insieme delle manifestazioni cliniche ha incluso: vertigini, deficit di nervi cranici con e senza diplopia, parestesie agli arti, cefalea. In 7 pazienti, la neoplasia risultava originare primariamente dal TE con conferma all'esame biotico e/o dopo chirurgia, identificando lesioni ad istologia benigna (1 astrocitoma pilocitico; 1 angioglioma), maligna (2 glioblastoma; 1 astrocitoma anaplastico; 1 tumore embrionario) o dubbia (n: 1). In 2 pazienti, il TE veniva infiltrato da tumore sopratentoriale (glioblastoma) o da un neurinoma della fossa cranica posteriore, rispettivamente. In 1 paziente, infine, la diagnosi di malignità è stata presunta in base ai reperti RM ed alla loro evoluzione. **Conclusioni:** Note la bassa incidenza e la problematica indicazione chirurgica dei TTE, valida solo in pazienti selezionati, è prioritaria la valutazione accurata e raccolta, nel contesto di ulteriori e più ampi studi clinici, dei reperti neuroradiologici al fine da svelare possibili correlazioni con i patterns istologici, nonché con la clinica di presentazione e la prognosi. In tal senso, la RM costituisce l'indagine cardine per la definizione pre-operatoria.

## **MALATTIE NEUROMUSCOLARI**

### **SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA E STRESS OSSIDATIVO: RISULTATI DI UN TRIAL CLINICO CON SOMMINISTRAZIONE DI CURCUMINA**

Lucia Chico (Pisa)

L. Chico<sup>1</sup>, E. Caldarazzo Ienco<sup>1</sup>, A. Lo Gerfo<sup>1</sup>, L. Petrozzi<sup>1</sup>, A. Petrucci<sup>2</sup>, M. Mancuso<sup>1</sup>, U. Bonuccelli<sup>1</sup>, G. Siciliano<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, CLINICA NEUROLOGICA, UNIVERSITÀ DI PISA. <sup>2</sup>CENTRO MALATTIE NEUROMUSCOLARI E NEUROLOGICHE RARE,

Nell'ambito delle malattie neurodegenerative, la sclerosi laterale amiotrofica (SLA) occupa una posizione peculiare a causa della sua relativa rapida evoluzione clinica e la mancanza di terapie farmacologiche efficaci. Si rende pertanto necessario lo studio di nuovi composti terapeutici in grado di rallentare la progressione della malattia. Tra questi, l'utilizzo della curcumina sta trovando largo impiego in quanto capace di stimolare la mitocondriogenesi e l'attività antiossidante. Lo scopo del lavoro è stato quello di valutare l'efficacia della supplementazione orale di curcumina ad alta biodisponibilità (Brainoil, 600 mg/die) nella SLA, mediante uno studio pilota randomizzato, della durata complessiva di 6 mesi, con utilizzo di placebo, in doppio cieco per i primi 3 mesi, a braccio unico ed aperto nei successivi 3 mesi. I pazienti con SLA (n=42) sono stati suddivisi in due gruppi: il Gruppo A ha ricevuto placebo per 3 mesi, poi Brainoil per i successivi 3 mesi, il Gruppo B è stato trattato con Brainoil per 6 mesi. Le valutazioni sono state condotte al basale (T0), dopo 3 mesi di trattamento con Brainoil o placebo (T1) e dopo il periodo in aperto (T2). Tra i parametri clinici sono stati valutati l'ALS Functional Rating Scale revised (ALS-FRS-r), la scala Medical Research Council (MRC), l'indice di massa corporea (BMI) e la Maximum Handgrip Force (MHF). Tra i parametri metabolici sono stati valutati i prodotti di ossidazione avanzata alle proteine (AOPP), la capacità ferro-riducente (FRAP) e i livelli di lattato plasmatici, durante un test da sforzo muscolare incrementale all'avambraccio. Dall'analisi dei risultati abbiamo osservato che il punteggio dell'ALS-FRS-r, nel Gruppo B, si è mantenuto stabile per tutta la durata dello studio, mentre diminuiva ( $p < 0.01$ ) nel Gruppo A. Per la scala MRC, nessuna differenza significativa è stata osservata nell'analisi tra gruppi, mentre il confronto intra-gruppo ha mostrato una riduzione del punteggio MRC in entrambi i gruppi ( $p < 0.05$ ), a differenza dei valori della MHF che sono rimasti stabili durante l'intero protocollo di studio. I valori di BMI erano ridotti nel Gruppo A al  $T2 > T0$  ( $p < 0.05$ ), mentre nel Gruppo B non sono state osservate differenze significative. Per i parametri biochimici, valutati durante il test da sforzo, l'analisi infra-tempi ha mostrato una riduzione dei livelli di AOPP nel Gruppo B ( $p < 0.01$ ) non rilevata nel Gruppo A, i livelli della FRAP erano stabili nel Gruppo B, mentre tendevano a diminuire ( $0.05 < p$ ).

## NEUROFISIOPATOLOGIA

### EFFETTI DELLA LETTURA DI SPARTITI MUSICALI SULL'ECCITABILITÀ DELLA CORTECCIA MOTORIA IN PIANISTI E NON PIANISTI

Fabio Giovannelli (Firenze)

F. Giovannelli<sup>1,2</sup>, S. Rossi<sup>3</sup>, A. Borgheresi<sup>1</sup>, S. Colon<sup>1</sup>, E. Del Sordo<sup>1</sup>, E. Sirabella<sup>1</sup>, M. Piccininni<sup>1</sup>, E. Portaccio<sup>1</sup>, G. Zaccara<sup>1</sup>, M.P. Viggiano<sup>2</sup>, M. Cincotta<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>SOC DI NEUROLOGIA DI FIRENZE, AUSL TOSCANA CENTRO; <sup>2</sup>DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE, PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO E SALUTE DEL BAMBINO (NEUROFARBA), UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE; <sup>3</sup>DIPARTIMENTO DI MEDICINA, CHIRURGIA E NEUROSCIENZE, SEZIONE DI NEUROLOGIA E NEUROFISIOLOGIA CLINICA, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SIENA)

Studi con metodiche neurofisiologiche hanno evidenziato che la lettura delle note di uno spartito musicale attiva specifiche aspettative sul tipo di suono che dovrà essere prodotto mediante processi di integrazione audio-visiva. Un recente studio ha osservato una desincronizzazione dei ritmi corticali delle aree sensorimotorie durante compiti di lettura musicale. Tali dati suggeriscono un'attivazione del sistema motorio durante la lettura di spartiti che secondo gli autori è responsabile dell'associazione fra simboli astratti visivi (le note dello spartito) e specifici programmi motori. L'obiettivo del presente studio era duplice: 1) valutare se nei pianisti, la lettura delle note in chiave di basso (solitamente suonate con la mano sinistra) ed in chiave di violino (solitamente suonate con la mano destra) aumenti in modo selettivo l'eccitabilità della corteccia motoria primaria dell'emisfero destro e sinistro, rispettivamente (effetto inter-emisferico); 2) valutare se la lettura di note suonate con il primo dito (pollice) o con il quinto dito (mignolo) moduli selettivamente l'eccitabilità delle aree motorie di rappresentazione rispettivamente dei muscoli abductor pollicis brevis (APB) and abductor digitorum minimi (ADM) (effetto intra-emisferico). A tal fine, 18 musicisti (10 pianisti e 8 non-pianisti) hanno partecipato allo studio. La stimolazione magnetica transcranica (TMS) a singolo impulso è stata applicata alternativamente sulla corteccia motoria primaria (M1) di destra e di sinistra mentre i soggetti leggevano cinque spartiti in chiave di basso o in chiave di violino senza eseguire movimenti. Come condizione di controllo gli impulsi TMS sono stati applicati durante l'osservazione di un pentagramma senza note. Quando i pianisti leggevano la chiave di violino, l'eccitabilità della M1 sinistra, valutata mediante l'ampiezza dei potenziali evocati motori (MEP), era significativamente maggiore in confronto a quella emersa per la M1 destra. Tale differenza non è stata osservata nei musicisti non-pianisti. Per quanto riguarda la lettura in chiave di basso non sono emerse differenze statisticamente significative. Inoltre, nei pianisti i MEP erano più ampi durante la lettura di note da suonare con il 5° dito (mignolo) per la condizione in chiave di violino e per le note da suonare con il 1° dito (pollice) per la condizione in chiave di basso, indipendentemente dal muscolo dal quale si registrava. Questi dati preliminari supportano l'ipotesi che la lettura di spartiti musicali possa indurre alcune modulazioni dell'eccitabilità della corteccia motoria specifiche per i due emisferi.

## **MALATTIE INFIAMMATORIE DEL S.N.C.**

### **EFFICACIA DEL TOCILIZUMAB IN UN PAZIENTE CON ENCEFALITE LIMBICA ASSOCIATA AD ANTICORPI ANTI-CASPR2**

Luciana Tramacere (Firenze)

L. Tramacere<sup>1</sup>, M. Benucci<sup>2</sup>, M. Piccininni<sup>1</sup>, B. Chiocchetti<sup>1</sup>, A. Borgheresi<sup>1</sup>, E. Portaccio<sup>1</sup>, D. Bacci<sup>1</sup>, L. Toscani<sup>1</sup>, Giovannelli<sup>1</sup>, M. Cincotta<sup>1</sup>, G. Zaccara<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>SOC DI NEUROLOGIA FIRENZE, AUSL TOSCANA CENTRO; <sup>2</sup>SOS DI REUMATOLOGIA OSPEDALE S. GIOVANNI DI DIO, FIRENZE, AUSL TOSCANA CENTRO)

Riportiamo il caso di un paziente di 64 anni che ha presentato un disturbo neurologico subacuto caratterizzato da alterazioni della memoria e del comportamento e crisi epilettiche. La RMN ha mostrato alterazioni ippocampali bilaterali. La PET cerebrale FDG ha evidenziato alterazioni del metabolismo nelle regioni temporali, prevalentemente

mesiali, bilateralmente con coinvolgimento a sinistra delle regioni insulari e parietali. Il quadro clinico e neuroradiologico e il riscontro di anticorpi anti-CASPR2 nel siero hanno orientato la diagnosi verso un encefalite limbica. La terapia con steroidi e.v. ad alte dosi e la somministrazione di Ig-vena sono risultate inefficaci. Non è stato possibile utilizzare rituximab per la presenza anticorpi anti HBV (Hbcore totali). E' stato allora impiegato tocilizumab, dapprima ev e poi s.c., che ha portato ad un miglioramento stabile del quadro cognitivo-comportamentale ed al completo controllo delle crisi epilettiche, con normalizzazione del quadro EEG e miglioramento delle alterazioni metaboliche alla PET-FDG. Questo dato supporta l'efficacia del tocilizumab nell'encefalite limbica autoimmune associata ad anticorpi anti-CASPR2, sporadicamente segnalata in letteratura.

## **MALATTIE INFIAMMATORIE DEL S.N.C.**

### **OPSOCLONO-MIOCLONO COME PRIMA MANIFESTAZIONE DI CARCINOMA MAMMARIO TRIPLO NEGATIVO**

Emilio Portaccio (Firenze)

E. Portaccio<sup>1</sup>, L. Tramacere<sup>1</sup>, A. Borgheresi<sup>1</sup>, B. Chiocchetti<sup>1</sup>, M. Piccininni<sup>1</sup>, F. Balestrieri<sup>1</sup>, P. Vanni<sup>1</sup>, M. Cincotta<sup>1</sup>

(SOC DI NEUROLOGIA FIRENZE, AUSL TOSCANA CENTRO)

Riportiamo il caso di una donna di 35 anni che nel settembre 2018 ha presentato un disequilibrio con andamento progressivamente ingravescente, senza apparenti fattori scatenanti. In anamnesi tiroidite di Hashimoto diagnosticata circa un anno e mezzo prima in trattamento con levotiroxina e cefalea muscolo-tensiva catameniale. La TC cranio diretta risultava nella norma ed un esame audiovestibolare documentava lieve ipoacusia destra percettiva e labirintopatia deficitaria sinistra in compenso centrale. Nonostante la terapia con betaistina la sintomatologia è ulteriormente peggiorata e per questo nell'ottobre 2018 è stata ricoverata presso la nostra struttura. All'ingresso la paziente presentava atassia della marcia, movimenti oculari a tipo flutter oculare e opsoclono e mioclonie della testa. E' stata effettuata diagnostica per la ricerca di neoplasia primitiva, con riscontro di tre noduli nel quadrante supero-esterno della mammella sinistra, U4a, dimensioni max 9mm, 3mm, 4mm. La biopsia ecoguidata su nodularità maggiore e linfonodo sospetto in ascella sinistra ha documentato carcinoma duttale ad alto grado di atipia cellulare, triplo negativo, Ki67 90%, con fattori prognostici altamente negativi (recettori ormonali ed HER2 negatività, indice di proliferazione molto elevato, positività linfonodale ascellare). Nel contempo la sintomatologia è progressivamente peggiorata con impossibilità al mantenimento della stazione eretta, alterazione del controllo del tronco da seduta, possibile solo per brevi periodi con appoggio bilaterale, e peggioramento dell'opsocolono/flutter oculare in tutte le direzioni dello sguardo. La ricerca degli anticorpi per sindromi neurologiche paraneoplastiche è risultata negativa. L'esame del liquor cefalorachidiano ha mostrato atipia cellulare. RM encefalo e rachide in toto, TC torace e addome e PET total body sono risultati negativi per secondarietà. Nel novembre 2018 è stata sottoposta s quadrantectomia supero-esterna della mammella sinistra con svuotamento ascellare del I e II livello). L'esame cito-istologico ha documentato un carcinoma duttale infiltrante multifocale G3 pT1bm(8mm) pN1a (1/15) R0, ER negativo,

PgR negativo, ki-67 95%, c-erbB-2 score 0. Ha eseguito terapia steroidea ad alto dosaggio ev seguita da ciclo di IgEV con scarsa risposta e ciclo di plasmateresi con iniziale riduzione dell'opsoclono. Alla dimissione dal nostro reparto la paziente presentava ancora movimenti oculari a tipo flutter/opsoclono più evidenti in posizione primaria di sguardo, in verticalità e in convergenza. Possibile con difficoltà, con appoggio e assistenza il mantenimento della posizione seduta, impossibile la stazione eretta. Dopo la dimissione (dicembre 2018) ha avviato chemioterapia di I linea con cisplatino e gemcitabina. Al controllo di gennaio 2019 la paziente aveva ripreso deambulazione autonoma e non presentava più disturbi oculari. Il caso clinico riportato sottolinea l'importanza del riconoscimento delle sindromi paraneoplastiche che, seppur rare, sono una possibile manifestazione di neoplasie anche in soggetti giovani e possono presentare una buona risposta al trattamento precoce immunomodulante/immunosoppressivo e del tumore primitivo. Indica inoltre la possibilità dell'insorgenza della sindrome opsoclono-mioclono in corso di carcinoma mammario triplo negativo, occorrenza ad oggi mai riportata in letteratura.

## **NEUROFISIOPATOLOGIA**

### **RELAZIONE TRA ATTIVITÀ ELETTROFISIOLOGICA CHE PRECEDE I MOVIMENTI VOLONTARI E I TRATTI DI PERSONALITÀ IMPULSIVA**

Fabio Giovannelli (Firenze)

F. Giovannelli<sup>1,2</sup>, A. Rossi<sup>1</sup>, G. Gavazzi<sup>1</sup>, S. Righi<sup>1</sup>, A. Borgheresi<sup>2</sup>, D. Battista<sup>2</sup>, M. Calistri<sup>2</sup>, C. Cardinali<sup>2</sup>, B. Chiochetti<sup>2</sup>, L. Tramacere<sup>2</sup>, M. Cincotta<sup>2</sup>, M.P. Viggiano<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE, PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO E SALUTE DEL BAMBINO (NEUROFARBA), UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE; <sup>2</sup>SOC DI NEUROLOGIA FIRENZE, AUSL TOSCANA CENTRO)

Studi neurofisiologici e di neuroimmagine hanno dimostrato che nell'essere umano le azioni prendono inizio da processi mentali inconsci che precedono temporalmente la consapevolezza dell'intenzione di agire. Tuttavia, l'intervallo tra la consapevolezza e l'inizio del movimento è sufficiente a permettere l'inibizione conscia (veto) di un atto impellente. In un recente studio del nostro gruppo, condotto su un ampio gruppo di soggetti sani, è stata dimostrata una relazione diretta tra la consapevolezza dell'intenzione di agire, in un compito in cui era richiesto di compiere un movimento volontario semplice, e i tratti di personalità impulsiva valutati mediante la scala Barratt impulsivity scale (BIS-11). In particolare punteggi più elevati alla scala BIS11 (indice di tendenza maggiore all'impulsività) erano associati ad un minor intervallo temporale tra la consapevolezza dell'intenzione di compiere il movimento e l'esecuzione reale del movimento volontario stesso. È stato dunque ipotizzato che l'impulsività possa essere correlata ad una "ritardata" consapevolezza dell'intenzione di agire. Per valutare se le differenze individuali nell'intervallo tra la consapevolezza e l'inizio del movimento possano essere spiegate da differenze nelle dinamiche del potenziale di preparazione del movimento o potenziale di prontezza (Readiness Potential, RP), 19 partecipanti sani sono stati sottoposti ad una valutazione del tratto di impulsività mediante scala BIS-11 e ad un compito basato sul paradigma dell'orologio del Libet, durante acquisizione dell'attività EEG precedente il

movimento volontario. I risultati mostrano una correlazione significativa tra il tratto di personalità e l'attività elettrofisiologica precedente i movimenti, come rivelato dal RP. In particolare, il RP nei soggetti con punteggio più elevato alla scala BIS-1 mostra un inizio più precoce della fase ascendente negativa e un'ampiezza maggiore. Tali risultati suggeriscono che il tratto di personalità impulsiva potrebbe essere caratterizzato da meccanismi inibitori meno efficaci durante la fase di preparazione del movimento volontario. Tali meccanismi rivestono un ruolo fondamentale nel controllo del comportamento.

## **EMICRANIA**

### **SUPERSATURAZIONE DEI POTENZIALI EVOCATI VISIVI NELL'EMICRANIA SENZA AURA EPISODICA COME BIOMARCATORE DI MALATTIA E DI RISPOSTA ALLA PROFILASSI CON TOPIRAMATO**

Ciro De Luca (Pisa)

C. De Luca<sup>1</sup>, E. Dini<sup>1</sup>, M. Cafalli<sup>1</sup>, U. Bonuccelli<sup>1</sup>, G. Siciliano<sup>1</sup>, F. Baldacci<sup>1</sup>, S. Gori<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA, DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, U.O. NEUROLOGIA UNIV.)

L'emicrania è una cefalea primaria con elevata prevalenza nella popolazione generale caratterizzata da una processazione disfunzionale degli stimoli sensoriali che coinvolge in particolare il sistema nocicettivo. Una ipotesi fisiopatologica è il disequilibrio dei sistemi neuronali di eccitazione/inibizione. Lo scopo di questo studio è investigare lo stato di responsività corticale, in particolare della corteccia visiva, nel paziente emicranico attraverso la metodica neurofisiologica dei potenziali evocati visivi (PEV). Sono stati registrati e confrontati PEV a contrasto crescente (da 6 a 100%) in 15 pazienti con emicrania senza aura episodica rispetto a 13 controlli e verso gli stessi pazienti dopo tre mesi di terapia stabile con Topiramato. Un indice di saturazione (S) della risposta è stato calcolato per valutare l'andamento dell'ampiezza dei PEV in funzione del contrasto. L'incremento non lineare dell'ampiezza dei PEV ( $S < 0,95$ ) con risposta massima a contrasto inferiore al 100% e successiva riduzione paradossa è stato definito supersaturazione. Una percentuale maggiore (test esatto di Fisher  $p = 0,0157$ ) di emicranici (53%) ha mostrato supersaturazione rispetto ai controlli (7%). Una forte correlazione inversa è stata dimostrata tra l'indice S ed il tempo intercorso tra la registrazione dei PEV e l'attacco emicranico successivo ( $P_s = -0,915$ ;  $p < 0,001$ ). Inoltre, l'allodinia, misurata con la Allodynia Symptoms Check-list (ASC-12), correla con l'indice S dei pazienti sia al basale ( $p_s = -0,736$ ;  $p = 0,002$ ) che dopo tre mesi di terapia stabile con Topiramato ( $P_s = -0,768$ ;  $p = 0,026$ ). I dati non hanno invece mostrato una significativa associazione tra supersaturazione ed altre caratteristiche cliniche dei pazienti (durata e frequenza di malattia, ritmo sonno/veglia, qualità del sonno, fatica, grado di disabilità, disturbo d'ansia e tono dell'umore). La terapia con Topiramato, inoltre, pur efficace nel ridurre la frequenza cefalalgica, non ha influenzato in modo significativo i parametri elettrofisiologici. La supersaturazione, quindi, non sembra sottesa esclusivamente da un disequilibrio dei meccanismi inibitori corticali. In conclusione, l'elaborazione dello stimolo visivo all'incremento di contrasto negli emicranici è differente rispetto ai controlli. Ulteriori

dati sono necessari per confermare le potenzialità dell'indice S come biomarcatore di ciclo emicranico (correlazione con la fase dolorosa) e di sensibilizzazione corticale (allodinia).

## **MALATTIE NEUROMUSCOLARI**

### **NEUROMIOTONIA NELLA MIASTENIA GRAVIS ASSOCIATA A TIMOMA: CARATTERISTICHE CLINICHE E SIEROLOGICHE E PREDITTORI DI RISCHIO DI RECIDIVA DI TIMOMA**

Anna De Rosa (Pisa)

A. De Rosa<sup>1</sup>, M. Gastaldi<sup>2,3</sup>, M. Maestri<sup>1</sup>, E. Zardini<sup>2,3</sup>, S. Scaranzin<sup>2</sup>, M. Guida<sup>1</sup>, P. Borrelli<sup>4</sup>, O. Ferraro<sup>4</sup>, V. Lampasona<sup>5</sup>, R. Furlan<sup>6</sup>, S. Irani<sup>7</sup>, P. Waters<sup>7</sup>, P. Lang<sup>7</sup>, E. Marchioni<sup>8</sup>, G. Siciliano<sup>1</sup>, R. Ricciardi<sup>1</sup>, D. Franciotta<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, UNITÀ DI NEUROLOGIA, UNIVERSITÀ DI PISA, ITALIA; <sup>2</sup>LABORATORIO DI NEUROIMMUNOLOGIA, IRCCS FONDAZIONE MONDINO, PAVIA, ITALIA; <sup>3</sup>DIPARTIMENTO DI SCIENZE NEUROLOGICHE E COMPORTAMENTALI, UNIVERSITÀ DI PAVIA, ITALIA; <sup>4</sup>UNITÀ DI BIostatistica ED EPIDEMIOLOGIA CLINICA, UNIVERSITÀ DI PAVIA, ITALIA; <sup>5</sup>DIVISIONE DI GENETICA E BIOLOGIA CELLULARE, IRCCS ISTITUTO SCIENTIFICO SAN RAFFAELE, MILANO, ITALIA; <sup>6</sup>DIVISIONE DI NEUROSCIENZE, ISTITUTO DI NEUROLOGIA SPERIMENTALE, IRCCS ISTITUTO SCIENTIFICO SAN RAFFAELE, MILANO, ITALIA; <sup>7</sup>GRUPPO DI NEUROIMMUNOLOGIA DI OXFORD, DIPARTIMENTO DI SCIENZE CLINICHE NUFFIELD, UNIVERSITÀ DI OXFORD, OXFORD, REGNO UNITO; <sup>8</sup>UNITÀ DI NEURO-ONCOLOGIA E NEURO-INFIAMMAZIONE, IRCCS FONDAZIONE MONDINO DI PAVIA, ITALIA)

La Neuromiotonia acquisita (NMT) è una sindrome autoimmune caratterizzata da contrazioni muscolari e / o crampi. Può verificarsi come malattia paraneoplastica nei pazienti con timoma, da solo o in associazione alla Miastenia Gravis (MG). Il 50% dei pazienti con NMT presenta anticorpi contro contactin-associated-protein-2 (Caspr2) o contro leuchin-rich glioma-inactivated-1 (LGI1). Recentemente, sono stati riportati in letteratura anticorpi contro il recettore Netrina-1 come predittori di timoma in pazienti con concomitanti NMT e MG. La recidiva del timoma, anche se rara, può verificarsi, in maniera del tutto asintomatica, anche dopo una timestomia estesa per cui sono necessari predittori clinici e sierologici per una rapida identificazione e un trattamento adeguato. Obiettivo: comprendere meglio i fattori sierologici e clinico-patologici dei pazienti con MG associata a timoma (TAMG) e NMT, sottolineando il ruolo delle caratteristiche cliniche e sierologiche come predittori di recidiva di timoma. Metodi: abbiamo studiato retrospettivamente l'insorgenza della NMT (definita come spasmi muscolari e / o crampi in almeno 2 distretti scheletrici) in 268 pazienti consecutivi con TAMG seguiti presso il Percorso Miastenia di Pisa tra il 1990 e il 2016. I sieri dei pazienti con NMT sono stati testati per gli anticorpi anti-neuronali, compreso il recettore anti-Netrina-1. Risultati: Nel complesso, 33/268 pazienti MG con timoma hanno avuto una recidiva del tumore, che è risultata più frequente in quelli con NMT (8/23) rispetto a quelli senza (25/245, p = 0,003). I sintomi neuromiotonici hanno preceduto la recidiva di malattia in 6/8 pazienti. In un modello multivariato, i predittori di recidiva di timoma sono risultati: la giovane età al momento della timestomia (odds ratio [OR], 0,94, CI, 0,91-0,97), lo stadio Masaoka  $\geq$  IIb (OR, 13,21; CI, 2,88-60,48) e la NMT



(OR , 7,45; CI, 2,88-60,48). 6 pazienti con NMT hanno presentato anticorpi anti-neuronali. La ricorrenza del timoma è stata riscontrata meno frequentemente in pazienti sieronegativi (3/17) rispetto a quelli sieropositivi con NMT (4/6, 1, 2, 5 e 6, p = 0,05). Tra i pazienti sieropositivi, tre hanno presentato sintomi del SNC aggiuntivi (Sindrome di Morvan; encefalite limbica). Discussione e conclusioni: Insieme alla stadiazione tumorale e alla giovane età al momento della timectomia, i sintomi neuromiotonici nei pazienti con MG associati al timoma possono predire la recidiva del tumore, garantendo così un rigoroso follow-up oncologico. La presenza di autoanticorpi anti-neuronali può essere uno strumento utile per caratterizzare i pazienti con TAMG e per stratificare ulteriormente il rischio di recidiva. Nei pazienti con NMT paraneoplastica, la risposta degli autoanticorpi agli antigeni di superficie delle cellule neuronali è stata per la maggior parte eterogenea e non ha consentito un'ulteriore stratificazione clinica, sebbene fosse associata alla recidiva del tumore.

## **DISORDINI DEL MOVIMENTO**

### **DISTONIA IDIOPATICA CRANIO-CERVICALE E TIC: ASSOCIAZIONE CASUALE O NUOVA SINDROME?**

Claudia Del Gamba (Pisa)

C. Del Gamba<sup>1,2</sup>, U. Bonuccelli<sup>1</sup>, R. Ceravolo<sup>1</sup>, K. P. Bhatia<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>DEPARTMENT OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE, NEUROLOGY UNIT, UNIVERSITY OF PISA, PISA, ITALY <sup>2</sup>SOBELL DEPARTMENT OF MOTOR NEUROSCIENCE AND MOVEMENT DISORDERS, UCL INSTITUTE OF NEUROLOGY, QUEEN SQUARE, LONDON, UK)

Introduzione: La distonia cranio-cervicale si presenta tipicamente in età tardo-adulta, nel genere femminile ed è generalmente idiopatica. Le sindromi ticcose primarie (STP) esordiscono nella maggioranza dei casi nell'infanzia e raramente persistono in età adulta; un esordio in età adulta o l'associazione con un altro disturbo del movimento, costituiscono generalmente "red flags" per sospettare una causa secondaria dei tic. La distonia cranio-cervicale idiopatica (DCI) e le STP sono due entità distinte, ma la loro associazione, sebbene precedentemente riportata, non è mai stata pienamente caratterizzata. Obiettivo: Analizzare l'associazione tra distonia e tic, per quanto concerne gli aspetti epidemiologici e le caratteristiche cliniche. Materiale e Metodi: Abbiamo esaminato 248 pazienti con distonie focali/segmentali afferenti all'ambulatorio tossina botulinica del National Hospital of Neurology and Neurosurgery - Queen Square - Londra, e li abbiamo selezionati per la presenza di tic. Attraverso un'accurata anamnesi, esami bio-umorali e strumentali abbiamo escluso cause genetiche o secondarie. Risultati: Abbiamo ottenuto 17 pazienti che presentano sia DCI che STP (7%). La distribuzione di genere indica una netta predominanza maschile (80%). L'età media di esordio di uno dei due disordini si colloca attorno ai 40 anni, con un 60% dei casi in cui la distonia precede i tic ed insorge prima dei 40 anni. E' emersa una prevalenza di distonie cervicali, seguite da quelle laringee e un solo caso di crampo dello scrivano; nel 20% è stato riscontrato un gesto antagonista. Per quanto riguarda i tic, il 70% ha mostrato un esordio in età adulta (APT), il 18% prima dei 18 anni (GTS), mentre due pazienti non sono riusciti a rievocare

l'epoca di inizio dei tic. Il decorso dei tic è rimasto stabile o peggiorato lievemente dall'esordio. Il 50% dei casi presenta una familiarità per uno dei due disordini. Discussione: Il 7% dei nostri pazienti si è dimostrato affetto da tic e distonia idiopatica. Per quanto non direttamente confrontabile con la prevalenza di tic nella popolazione adulta generale (0,4%), il dato appare significativo e evidenzia un valore 17 volte superiore rispetto a quello della popolazione generale. Emergono caratteristiche cliniche diverse rispetto a quelle attese nelle rispettive forme idiopatiche, in particolare la prevalenza maschile e una precoce età d'esordio per la distonia e una tardiva età di esordio e un decorso stabile o progressivo per i tic. L'elevata prevalenza di tic nel nostro cluster di popolazione adulta e le peculiarità cliniche potrebbero indicare che questa associazione sia più di una semplice coincidenza, sebbene siano necessari studi longitudinali di popolazione per verificarlo. L'evidenza della familiarità nel 50% dei casi, in linea con i precedenti dati presenti in letteratura, supporta l'ipotesi che queste condizioni possano essere eziologicamente correlate e che possano esistere geni di suscettibilità che, interagendo con altri fattori genetici o ambientali, conducano all'espressione dell'una o dell'altra ipercinesia o di entrambe. Potrebbero esistere comuni meccanismi fisiopatologici come emerso da recenti studi secondo cui un'iperattività della via dopaminergica nei nuclei della base e un'alterazione nel controllo inibitorio del movimento, potrebbero costituire il comune denominatore delle due ipercinesie.

## **DISORDINI DEL MOVIMENTO**

### **PARKINSONISMO ED IDROCEFALO NORMOTESO: CALL FOR AWARENESS**

Claudia Del Gamba (Pisa)

C. Del Gamba<sup>1</sup>, A. Bruno<sup>1</sup>, D. Frosini<sup>1</sup>, D. Volterrani<sup>2</sup>, G. Migaletto<sup>3</sup>, N. Benedetto<sup>4</sup>, P. Perrini<sup>4</sup>, M. Cosottini<sup>3</sup>, U. Bonuccelli<sup>1</sup>, R. Ceravolo<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, U.O. NEUROLOGIA, UNIVERSITÀ DI PISA, PISA, ITALIA <sup>2</sup>DIPARTIMENTO DI RICERCA TRASLAZIONALE E DELLE NUOVE TECNOLOGIE IN MEDICINA E CHIRURGIA, U.O. MEDICINA NUCLEARE, UNIVERSITÀ DI PISA, PISA, ITALIA <sup>3</sup>DIPARTIMENTO DI RICERCA TRASLAZIONALE E DELLE NUOVE TECNOLOGIE IN MEDICINA E CHIRURGIA, U.O. RADIODIAGNOSTICA, UNIVERSITÀ DI PISA, PISA, ITALIA <sup>4</sup>DIPARTIMENTO DI PATOLOGIA CHIRURGICA, MEDICA, MOLECOLARE E DELL'AREA CRITICA, U.O. NEUROCHIRURGIA, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA, PISA, ITALIA)

Introduzione: L'idrocefalo normoteso (iNPH) è un'entità recentemente molto dibattuta, il cui sospetto si pone sulla presenza della triade di Hakim e di una ventricolomegalia non secondaria ad atrofia cerebrale. All'interno del quadro clinico si ritrovano frequentemente segni extrapiramidali, talora dovuti alla coesistenza di un parkinsonismo idiopatico (sono numerosi gli studi anatomopatologici che confermano una diagnosi di paralisi sopra nucleare progressiva, demenza con corpi di Lewy), talora in assenza di una degenerazione neuronale idiopatica. Distinguere queste due circostanze è fondamentale, in quanto sono caratterizzate da una diversa risposta alla derivazione ventricoloperitoneale (DVP). La scintigrafia cerebrale con 123I-FP-CIT sembrava avere un ruolo dirimente a riguardo, tuttavia, la sua importanza nel predire l'outcome chirurgico è

stata recentemente messa in discussione. Obiettivo: Esaminare i pazienti con iNPH e segni extrapiramidali per fare luce sulla patogenesi, per capire se ci sia una sovrapposizione con i parkinsonismi idiopatici e l'eventuale impatto sul outcome clinico post-chirurgico. Metodi e Risultati: Abbiamo studiato due pazienti (Pt-1, donna di 65 anni; Pt-2, donna di 72 anni) che presentavano segni clinici e radiologici di iNPH (Evan's index >0.3, DESH, angolo callosale acuto) e segni extrapiramidali (parkinsonismo rigido-acinetico, asimmetrico). Entrambe sono state sottoposte ad una RMN dell'encefalo a 3T, utilizzando sequenze pesate in suscettività ferro-magnetica (SWAN), che hanno evidenziato la conservazione bilaterale della fisiologica tripartizione laminare della sostanza nera in entrambi i casi. Hanno poi eseguito una SPECT cerebrale con 123I-FP-CIT che ha invece dimostrato una riduzione bilaterale, seppur asimmetrica, della captazione di tracciante, congrua con l'asimmetria clinica. E' stato inoltre portato a termine un trial in cronico con Levodopa, in assenza di beneficio significativo sul quadro motorio. Inoltre, la Pt-1 è stata sottoposta a DVP e, a due anni di distanza, conserva ancora un sostanziale e prolungato miglioramento sul piano clinico motorio (evidente al 10m walking Test, al MDS-UPDRS III) e urinario. Alla scintigrafia cerebrale con 123I-FP-CIT eseguita a 14 mesi dall'intervento, è stato documentato inoltre un incremento nel uptake striatale di tracciante. Conclusione: Il nostro risultato suggerisce che una scintigrafia cerebrale con 123I-FP-CIT abnorme, non indica necessariamente la coesistenza di iNPH e di un parkinsonismo idiopatico, poiché nei nostri casi è stata dimostrata la conservazione della sostanza nera alle immagini di RMN. Inoltre, l'incrementata disponibilità del trasportatore della dopamina seguente alla DVP, suggerisce un danno della via dopamiergica nigrostriatale secondario e parzialmente reversibile, in linea con il notevole miglioramento clinico postchirurgico.

## **DISORDINI DEL MOVIMENTO**

### **DISTURBI DEL LINGUAGGIO NELLA PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA: UNA CONDIZIONE SOTTOSTIMATA?**

Eleonora Del Prete (Pisa)

E. Del Prete<sup>1</sup>, L. Tommasini<sup>2</sup>, D. Frosini<sup>2</sup>, S. Mazzucchi<sup>2</sup>, A. Bruno<sup>1</sup>, U. Bonuccelli<sup>1</sup>, R. Ceravolo<sup>1</sup>.

(<sup>1</sup>DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, U.O. NEUROLOGIA, UNIVERSITÀ DI PISA, PISA. <sup>2</sup>DIPARTIMENTO DI SPECIALITÀ CLINICHE, U.O. NEUROLOGIA, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA, PISA)

Introduzione: La Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP) è un parkinsonismo atipico caratterizzato dalla presenza di disturbi cognitivi e neuropsichiatrici specifici. Il disturbo cognitivo nella PSP è generalmente riconducibile ad una sindrome disesecutiva frontale, tuttavia possono essere presenti anche alterazioni nel linguaggio. Recentemente la Movement Disorders Society ha pubblicato nuovi criteri per la diagnosi clinica di PSP. Il disturbo cognitivo è ora considerato uno dei 4 sintomi cardine nella diagnosi di PSP ed i disturbi del linguaggio hanno acquisito, con tali criteri, un maggior rilievo. Per tali ragioni risulta di fondamentale importanza praticare una valutazione cognitiva che includa un adeguato assessment del linguaggio. Obiettivi: L'obiettivo del nostro lavoro è quello di

esplorare le funzioni esecutive e del linguaggio in pazienti con PSP e nei sottogruppi [PSP-Richardson's Syndrome (PSP-RS) e PSP-non-RS] secondo i nuovi criteri della Movement Disorders Society; e di indagare la relazione tra gli aspetti clinici e le funzioni cognitive. Metodi: 22 pazienti con PSP sono stati sottoposti ad una batteria di test che esplorava le funzioni esecutive e i diversi domini riguardanti il linguaggio (denominazione di immagini, comprensione di frasi e di singole parole, ripetizione, lettura, scrittura, associazione semantica e descrizione di figure). Le caratteristiche cliniche, cognitive e neuropsichiatriche sono state valutate in ogni gruppo e nelle differenze tra gruppi (PSP-RS e non-RS) Risultati: In tutti i pazienti con PSP e nei sottogruppi di PSP (RS e non-RS) è stata evidenziata una compromissione, rispetto ai valori normativi, nelle funzioni frontali (rispettivamente, FAB 76,2-78,6-71,4%, FAS 59,1-66,7-42,9%, fluenza semantica 40,9-53,3-14,3%) e negli aspetti del linguaggio (comprensione di frasi 27,3-13,3-57,1%, numero di verbi/parole totali 31,8-20,0-57,1%, numero di subordinate/frasi totali nella descrizione della figura 36,4-40,0-28,6%). Il confronto tra PSP-RS e PSP-non-RS ha evidenziato punteggi peggiori nel gruppo PSP-RS nell'oculomotricità, come previsto ( $p=0.035$ ), nella fluenza semantica ( $p=0,044$ ), e nella FAS ( $p=0,039$ ). Sono state inoltre evidenziate correlazioni significative tra gli aspetti clinici, le funzioni esecutive e linguistiche nei pazienti con PSP. Conclusioni: I disturbi del linguaggio possono essere presenti anche nel fenotipo RS della PSP. Nonostante la compromissione del linguaggio non fosse tale da permettere una diagnosi di agrammatismo, i pazienti PSP-RS mostravano un eloquio caratterizzato da una struttura sintattica semplificata e un ridotto utilizzo di verbi.

## **SCLEROSI MULTIPLA**

### **STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO MONOCENTRICO SU UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI MULTIPLA IN TERAPIA CON RITUXIMAB**

Maria Di Cristinzi (Firenze)

M. Di Cristinzi<sup>1</sup>, C. Mechi<sup>2</sup>, A. Barilaro<sup>2</sup>, B. Forci<sup>2</sup>, A. Mariottini<sup>2</sup>, L. Massacesi<sup>1,2</sup>, A. Repice<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE, <sup>2</sup>SOD NEUROLOGIA AOU CAREGGI)

Il rituximab (RTX) è un anticorpo monoclonale chimerico anti CD20 che ha come target i linfociti B del sistema immunitario. La sua efficacia clinica e neuroradiologica è stata ampiamente dimostrata nella Neuromielite Ottica e, nonostante sia un uso "off label", sono in corso numerosi studi di efficacia e sicurezza nella Sclerosi Multipla (SM). L'obiettivo dello studio è la descrizione delle caratteristiche descrittive basali della popolazione di pazienti affetti da SM afferenti alla SOD Neurologia II dell'AOU di Careggi in terapia con RTX, e la valutazione della sua efficacia clinico-radiologica e del profilo di sicurezza. Sono stati sottoposti a terapia con RTX 32 pazienti affetti da SM in un periodo compreso tra il 2012 e il 2018. La popolazione è formata da 4 pazienti con SM Primariamente Progressiva (PP 12,5%) 20 pazienti con SM Recidivante Remittente (RR 62,5%) e 8 pazienti con SM Secondariamente Progressiva (SP 25%). Il 56,25% della popolazione è composta da donne, con età media di 40,9 anni (range 19,56-69,07) ed una durata di malattia media di 9,04 anni (range 0,3-26). Nel 25% dei pazienti era presente in associazione un'altra patologia autoimmune quali Lupus Eritematoso Sistemico, Celiachia, Diabete Mellito tipo I,

Ipotiroidismo, Piastrinopenia Autoimmune. Il follow up medio è di 1,8 anni (range 0,65-6,82) ed il numero medio di somministrazioni di RTX è di 2,8 (range 1-6). Analizzando le caratteristiche basali di attività di malattia, il numero medio di ricadute nell'anno precedente all'inizio del trattamento era di 2,8 (range 0-4) e 21/32 pazienti (65,6%) mostravano attività radiologica alla RM nell'anno precedente. L'EDSS mediano al basale è di 3,5 (range 1-7). Il numero medio di trattamenti precedenti è di 2,8 (range 0-8). Il RTX è stato somministrato in 7 pazienti (21,9%) come prima terapia disease modifying, 9 pazienti (28%) provengono da un trattamento di 1° linea sospeso per inefficacia, 16 pazienti (50%) provengono da una 2° linea per induction, inefficacia o stratificazione del rischio. I pazienti affetti da SMRR (62,5%) hanno mostrato una stabilità clinica e neuroradiologica nel periodo di osservazione. Dei pazienti affetti da forme progressive di sclerosi multipla, 2 hanno sospeso il trattamento, 1 per inefficacia ed 1 per reazione allergica; dei rimanenti il 50% ha continuato ad avere una progressione della disabilità con un follow up medio di 1,52 anni (range 0,67-2,7). Gli eventi avversi maggiormente correlati alla somministrazione del trattamento sono state le reazioni all'infusione che si sono verificate nel 70% della popolazione osservata; solo in un paziente è stata di entità tale da determinare la sospensione del trattamento. Nella popolazione affetta da sclerosi multipla e considerata in questa analisi il farmaco RTX è stato usato prevalentemente in pazienti con comorbidità disimmuni o in assenza di alternativa terapeutica. Il trattamento con rituximab si è dimostrato efficace nei pazienti affetti da SMRR con un buon profilo di tollerabilità, anche nei pazienti con comorbidità disimmuni associate. Il profilo di efficacia sull'attività infiammatoria di malattia si è dimostrato prevalente nelle forme SMRR mentre l'azione sulla progressione della disabilità non è stata osservata nel 33% dei pazienti. È necessario quindi un follow up più lungo ed un campione più ampio di pazienti per confermare i dati osservati.

## **SCLEROSI MULTIPLA**

### **CASO DI SCLEROSI CONCENTRICA DI BALÒ, TRATTATA IN ACUTO CON METILPREDNISOLONE, CON OTTIMA RISPOSTA CLINICA: VARIANTE DI SM O PATOLOGIA A SÉ?**

Elisa Dini (Pisa)

E. Dini<sup>1</sup>, A. Amidei<sup>1</sup>, E. Merico<sup>1</sup>, L. Chico<sup>1</sup>, A. Lo Gerfo<sup>1</sup>, L. Pasquali<sup>1</sup>, U. Bonuccelli<sup>1</sup>, G. Siciliano<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>NEUROLOGY UNIT, DEPARTMENT OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE, UNIVERSITY OF PISA, 56100, PISA, ITALY)

Introduzione La sclerosi concentrica di Baló (BCS) è spesso considerata una rara variante della sclerosi multipla (SM), ma potrebbe essere una malattia a sé stante. La BCS è una malattia demielinizante del SNC caratterizzata da strati concentrici di demielinizzazione laminare<sup>1</sup>. Storicamente, la BCS è descritta come una patologia fatale o dalla prognosi infausta, ma recenti casi mostrano una possibile buona risposta terapeutica. I pazienti presentano deficit neurologici acuti o subacuti, con risonanza magnetica (RM) che mostra una o più lesioni anulari concentriche nella sostanza bianca cerebrale, ma ad oggi, la biopsia cerebrale rappresenta l'unica metodologia diagnostica certa. Non ci sono evidenze sull'uso delle terapie farmacologiche in acuto e nel follow-up<sup>2</sup>. La patogenesi non è

conosciuta, lesioni tissutali indotte dall'ipossia e da stimoli chemotattici sono possibili cause 3,4,5,6. Caso Clinico Donna di 36 anni ricoverata nell'aprile 2016 nel reparto di Neurologia dell' Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana (AOUP). Presentava ipoestesia dell'arto superiore sinistro con difficoltà nell'esecuzione di movimenti fini della mano. All'esame obiettivo neurologico si riscontrava deficit di forza all'arto inferiore sinistro, deficit nella deambulazione, ipocinesia del VII nervo cranico inferiore sinistro, afasia espressiva e clono di piede sinistro. Non riferiva vaccinazioni o patologie infettive nei mesi precedenti l'ospedalizzazione e nulla di rilevante in anamnesi. Gli esami ematochimici e la ricerca dei comuni batteri, virus e miceti su sangue e liquor erano risultati negativi come anche lo screening dei fattori reumatologici. L'analisi del liquido cerebrospinale (CSF) era normale, negativa per bande oligoclonali o IgG. Le sequenze RM pesate in T2 avevano mostrato lesioni iperintense asimmetriche bilaterali, la principale lenticolo-talamo-capsulare di destra estesa alla corona radiata ipsilaterale, suggestiva di patologia demielinizzante. Le scansioni T2WI con gadolinio mostravano le caratteristiche lesioni concentriche laminari ("onion-skin lesion") captanti Mdc. La RM spettroscopica mostrava un picco di colina specifico, indicativo di una patologia demielinizzante. E' stato somministrato Metilprednisolone ev 1 grammo per una settimana, seguito da decalage orale dello stesso farmaco per sei settimane. L'esame neurologico è tornato alla normalità durante le otto settimane di degenza. La RM effettuata dopo 2 e 8 mesi dall'insorgenza dei sintomi ha mostrato una riduzione drastica della lesione laminare e anche delle altre, non più captanti mdc. Nelle scansioni di follow-up (3 anni dopo) non è stata rilevata progressione di malattia, né recidive cliniche. Conclusioni Anche se ci sono somiglianze in termini di presentazione clinica rispetto alla SM, la BCS differisce in molti aspetti dalla SM tipica: morfologia e dimensioni della lesione, decorso e gravità della malattia, basso riscontro di bande oligoclonali nel CSF 3. La presenza di bande oligoclonali positive e lesioni a tipo SM non-Baló (come le Dawson's fingers) potrebbero essere indicatori di futura attività della malattia<sup>7,8</sup>. Potremmo ipotizzare che la BCS sia una malattia eterogenea, in cui un sottogruppo condivide caratteristiche comuni con la SM, mentre l'altro ha eziopatogenesi e decorso differente. REFERENCES 1 Balo J. Encephalitis periaxialis concentrica. 1928

## **EMICRANIA**

### **LIVELLI PLASMATICI DI MARCATORI DI STRESS OSSIDATIVO, PRIMA ED IN CORSO DI SOMMINISTRAZIONE DI TOSSINA BOTULINICA, IN UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI CON EMICRANIA CRONICA REFRATTARIA CON OVERUSE DI SINTOMATICI**

Elisa Dini (Pisa)

E. Dini<sup>1</sup>, C. De Luca<sup>1</sup>, S. Mazzucchi<sup>1</sup>, F. Baldacci<sup>1</sup>, L. Chico<sup>1</sup>, A. Lo Gerfo<sup>1</sup>, S. Gori<sup>1</sup>, U. Bonuccelli<sup>1</sup>, G. Siciliano<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>NEUROLOGY UNIT, DEPARTMENT OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE, UNIVERSITY OF PISA, 56100, PISA, ITALY)

Introduzione L'emicrania<sup>1</sup> è una cefalea primaria il cui decorso life-time, risulta ampiamente variabile. Alcuni pazienti mantengono una bassa frequenza di attacchi, mentre il 3 % di questi, va incontro a trasformazione in emicrania cronica con overuse di sintomatici, con più di 15 giorni al mese di cefalea. Botox è l'unico farmaco approvato per

la profilassi dell'emicrania cronica. Questa patologia è associata ad elevati livelli di biomarkers plasmatici di stress ossidativo. Obiettivi Il primo è quello di valutare i livelli di stress ossidativo tra una popolazione di emicranici cronici refrattari e un gruppo di controlli sani. Il secondo è quello di misurare le eventuali modificazioni nella concentrazione dei biomarcatori plasmatici di stress ossidativo prima e dopo terapia profilattica con Botox. Confronto biomarcatori plasmatici di stress ossidativo: AOPP (misurano i prodotti di ossidazione avanzata delle proteine), FRAPP (misura dell'attività ferro riducente), Gruppi Tiolici (molecole caratterizzate dalla presenza di gruppi -SH in gradi di donare elettroni, rappresentano quindi anche essi una stima della capacità antiossidante del plasma) tra i due gruppi (sani ed emicranici cronici refrattari al T0). Determinare la modificazione dei biomarcatori plasmatici dopo sei mesi di terapia con Botox nei 27 emicranici cronici refrattari. Relazionare concentrazioni dei biomarcatori di stress ossidativo e parametri clinici emicranici: VNS, HIT-6, FSS, ASC-12, GAD-7 e PHQ-9. Materiali e Metodi I pazienti sono stati sottoposti a 3 visite a distanza di 3 mesi l'una dall'altra come da normale pratica clinica nel protocollo di somministrazione di Botox secondo il Protocollo PREMPT (31 siti di iniezioni) + 7 aggiuntivi alla seconda somministrazione seguendo il protocollo "follow the pain". Risultati Per quanto riguarda il confronto dei Biomarkers di stress ossidativo dosati nel gruppo di pazienti emicranici cronici refrattari con overuse di di sintomatici (EM) e nel gruppo di controlli sani, è risultata altamente significativa la differenza tra i valori di AOPP e Tioli plasmatici ( $p < 0,001$ ), e significativa la differenza tra i valori di FRAP ( $p=0,005$ ) tra i due gruppi di pazienti. Dal confronto delle variabili quantitative a T0 e a T1 è risultato che dopo sei mesi dall'inizio della terapia con Botox, la frequenza degli attacchi cefalalgici, il numero di assunzione di sintomatici al mese, il punteggio a FSS, VNS, HIT-6, ASC-12, GAD-7 e PHQ-9 nel gruppo dei 27 pazienti emicranici, è sceso in modo significativo ( $p < 0,001$ ). Discussione Gli emicranici cronici refrattari hanno più alti livelli di stress ossidativo rispetto ai controlli sani. Il Botox o il miglioramento della sintomatologia emicranica riduce lo Stress ossidativo plasmatico a sei mesi. Ulteriori studi con differenti molecole di profilassi per vedere se la riduzione dello stress ossidativo correla strettamente con Botox. Conclusioni Valori significativamente più alti di AOPP e più bassi di FRAP e di gruppi Tiolici negli emicranici cronici refrattari rispetto a controlli. Valori significativamente più bassi di AOPP e più alti di FRAPP e Gruppi Tiolici dopo terapia con Botox® al T1 (Follow up a 6 mesi). Si riducono inoltre i parametri clinici associati all'emicrania. 1 Headache Classification Committee of the International Headache, 2013

## **EPILESSIA**

### **STIMOLAZIONE VAGALE PER IL TRATTAMENTO DELL'EPILESSIA FARMACORESISTENTE NELL'ADULTO: ESPERIENZA DELL'OSPEDALE DI CAREGGI, DATI DI FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE**

Ylenia Failli (Firenze)

Y. Failli<sup>1</sup>, M. Contento<sup>1</sup>, M. Biggi<sup>1</sup>, M. Magliani<sup>1</sup>, L. Massacesi<sup>1</sup>, M. Paganini<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE, PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO E SALUTE DEL BAMBINO (NEUROFARBA), UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE, FIRENZE; <sup>2</sup>SOD NEUROLOGIA 2, DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE, AZIENDA OSPEDALIERO

Background: L'epilessia è una patologia cronica che colpisce circa 50 milioni di persone nel mondo con un notevole impatto sulla qualità della vita. Fino al 30% dei pazienti risulta farmaco-resistente, cioè refrattario ad almeno 2 farmaci antiepilettici (AEDs) utilizzati adeguatamente per meccanismo d'azione e dosaggio. La stimolazione del nervo vago (VNS) è un'opzione terapeutica palliativa nei pazienti farmaco-resistenti senza indicazione chirurgica. L'afferenza vagale sul nucleo del tratto solitario, attraverso le sue connessioni col locus coeruleus, nuclei del rafe, formazione reticolare ed altri nuclei del tronco-encefalo, sarebbe in grado di modulare la suscettibilità corticale alla diffusione della scarica epilettica. Una riduzione del 50% delle crisi si verifica nel 24,5-46,6% dei pazienti nel primo anno post-VNS, con un aumento costante dei responders nei 3 anni successivi e parallela semplificazione della terapia farmacologica. Obiettivi: descrizione della casistica di pazienti con VNS afferenti al CRR per Epilessia della Clinica Neurologica II dell'AOU Careggi con valutazione di efficacia e sicurezza del trattamento. Materiali e metodi: revisione della documentazione sanitaria dei pazienti sottoposti a VNS fino al 2017. Un miglioramento significativo post-VNS è stato espresso come riduzione di almeno il 50% della frequenza delle crisi. Risultati: il nostro campione consta di 14 pazienti, con età media all'intervento di 43,5 anni e durata media di malattia al posizionamento di VNS di 38,14 anni (range 10-60 anni). Tutti i pazienti erano farmaco-resistenti e in politerapia (media: 3,5 AEDs ciascuno); il 78,6% presentava crisi plurisettimanali o plurigiornaliere. Le valutazioni di efficacia sono state eseguite a 2 anni e al massimo follow-up disponibile (media 6,5 anni). A 2 anni si è osservato un miglioramento significativo nel 42,5% dei casi (n=6) e, di questi, l'83,3% (5 su 6) ha ridotto il numero di AEDs. In 3 pazienti il massimo follow-up coincide con la valutazione a 2 anni con conseguente esclusione dalle analisi successive. A fine follow-up 7 pazienti su 11 (63,63%) presentavano un miglioramento significativo: di questi, 2 hanno mantenuto il beneficio già osservato a 2 anni, 5 hanno invece presentato un miglioramento tardivo dopo un'iniziale mancata risposta. Quattro pazienti su 11 non hanno avuto benefici a lungo termine: in 2 di questi, dopo un'iniziale risposta a 2 anni, la stimolazione ha perduto efficacia; negli altri 2 casi non si è mai assistito ad un beneficio clinico. Le variabili di stimolazione (corrente di output, frequenza del segnale, ampiezza dell'impulso, ON, OFF, ciclo utile) non hanno mostrato una correlazione con l'outcome clinico durante tutto il follow-up. Non è stato registrato nessun effetto avverso precoce. Otto pazienti (57,14%) hanno sperimentato effetti collaterali tardivi transitori: disfonia (n=5), tosse (n=4), dolore (n=1), dispnea (n=1), bradicardia (n=1), disfagia (n=1). Conclusioni: i risultati esposti, con i limiti legati all'esiguità del campione, sono in linea con i dati di letteratura sia in termini di efficacia che di effetti avversi sperimentati (prevalentemente disfonia e tosse). La disponibilità di un lungo follow-up ha permesso di confermare un aumento di efficacia a lungo termine, anche nei pazienti inizialmente non responder al trattamento.



## ICTUS GIOVANILE

### ESERCITAZIONE “RED FLAG” IN UN CASO DI MALATTIA DI FABRY

Mario Falcini (Prato)

I. Romani<sup>2</sup>, P. Nencini<sup>3</sup>, V. Donadio<sup>4</sup>, P. Palumbo<sup>1</sup>, L. Massacesi<sup>5</sup>, M.A. Donati<sup>6</sup>

(<sup>1</sup>SOC NEUROLOGIA S. STEFANO, PRATO, <sup>2</sup>NEUROFARBA UNIFI, <sup>3</sup>STROKE UNIT AOU CAREGGI <sup>4</sup>CLINICA NEUROLOGICA BELLARIA, BOLOGNA <sup>5</sup>SOD NEUROLOGIA II AOU CAREGGI <sup>6</sup>DIP. NEUROSCIENZE AOU A. MEYER)

Esercitazione “RED FLAG” in un caso di malattia di Fabry. M.Falcini\*, Introduzione: la malattia di Fabry (deficit recessivo Xq22.1 -linked di  $\alpha$ -galattosidasi A lisosomiale, 1:50.000 nuovi nati maschi) è determinata da un accumulo di Gb3 ceramide nelle cellule endoteliali, podociti renali e cardiomiociti, con varia espressività fenotipica. A livello encefalico determina alterazioni della sostanza bianca che possono entrare in differenziale con la Sclerosi Multipla. Caso: donna, 50 anni, ipertesa, fumatrice, distiroidea, con coliche renali, ha familiarità per ictus in linea paterna. A 30 anni ha avuto una diagnosi di NORB Odx con PEV alterati. Solo 20 anni dopo (2013) iniziava un progressivo disequilibrio, astenia ai 4 arti, e dolore urente alle caviglie, specie nel cammino e nell'esercizio (ballo), poi anche alle mani con carattere subcontinuo, sensazione di sbandamento persistente. Le varie RM hanno mostrato focali alterazioni della sostanza bianca cerebellare, nei centri semiovali, alcune trasversali al corpo calloso, talora con risparmio fibre “U” ma anche iuxtacorticali, prive di impregnazione, e una sfumata alterazione midollare C4. La EMG era negativa. Due anni dopo il carico lesionale appariva modificato. Liquor: assenza di bande oligoclonali. EDDS: 4. Nel 2015 mentre era in procinto di iniziare una DMT la storia familiare si è arricchita della diagnosi di Fabry allo screening neonatale del nipotino ed è stata riscontrata in linea paterna la mutazione p.Arg112Cys. La attività enzimatica e LysoBg3 erano nel range di normalità. Una biopsia cutanea (Dr. Donadio) ha mostrato neuropatia distale delle fibre di piccolo calibro, con coinvolgimento sia somatico che autonomo, che poteva spiegare i sintomi sensitivi. Assenti cornea verticillata, angiocheratomi né danno renale è presente una ipertrofia del setto interventricolare. A Gennaio 2018 ha iniziato terapia con Galafold 123 a die alterni, recentemente con miglioramento dei dolori periferici. Conclusione: la malattia di Fabry è considerata fra le diagnosi differenziali rare della SM. Tuttavia entrambe possono avere in comune sintomi e anche alcune delle alterazioni della RM e in rari casi è stata posta infine una diagnosi di (semplice ?) coesistenza delle due patologie. Solo una “valutazione da vicino” dei dati clinici, di laboratorio e radiologici ed il loro evolversi nel tempo consente di porre una diagnosi prevalente e trattarla farmacologicamente pur lasciando ancora aperte molte domande.

## FIBRINOLISI

### UN CASO DI TROMBECTOMIA MECCANICA RESCUE NELLO STROKE DURANTE EMBOLIA POLMONARE

Elena Ferrari (Pisa)

E. Ferrari<sup>1</sup>, N. Giannini<sup>1</sup>, L. Ulivi<sup>1</sup>, M.C. Caselli<sup>1</sup>, A. Grigolini<sup>3</sup>, G. Cafforio<sup>2</sup>, M. Mancuso<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>UO NEUROLOGIA, AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA PISANA <sup>2</sup>UO NEUROLOGIA, OSPEDALE SAN LUCA LUCCA <sup>3</sup>UO NEURORADIOLOGIA, AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA PISANA)

Introduzione: Il 25-40% degli ictus ischemici viene classificato come criptogenetico (CS) e una delle principali cause di embolismo nel CS è la presenza del forame ovale pervio (PFO). Si tratta di una condizione comune, presente in un quarto della popolazione. In caso di embolia polmonare massiva, l'aumento della pressione nell'atrio destro può provocare uno shunt destro-sinistro in caso di PFO. LA fibrinolisi nell'embolia polmonare, tramite la disgregazione del trombo, può favorire l'embolizzazione cerebrale ma si associa anche ad aumentato rischio di complicanze emorragiche. Case report: Una paziente di 62 anni si è presentata al Pronto Soccorso di Lucca per dispnea e dolore toracico. La paziente, a seguito di caduta accidentale, aveva riportato circa 5 giorni prima una frattura di rotula sinistra e aveva sospeso autonomamente la profilassi antitrombotica prescritta. Le indagini eseguite in urgenza (elettrocardiogramma, emogasanalisi ed ecografia toracica) ponevano il sospetto di embolia polmonare, confermata da angio-TC polmonare con reperto di estesi difetti di riempimento di entrambi i rami dell'arteria polmonare. Eseguito anche ecocardiogramma, iniziava terapia fibrinolitica con rTPA 100 mg ev. Al termine dell'infusione la paziente presentava emiplegia sinistra. Eseguite TC cranio ed angio-TC dei vasi intracranici, con evidenza di trombosi del tratto M1 dell'arteria cerebrale media destra, la paziente veniva quindi centralizzata e sottoposta a trombectomia meccanica con completa ricanalizzazione. A seguito della procedura iniziava terapia con eparina non frazionata ev in infusione continua, come da indicazione pneumologica, con posologia regolata in base all'aPTT. A 24 ore dall'esordio, il controllo di neuroimaging mostrava la comparsa di un'area ipodensa a livello delle regioni temporale antero-superiore, fronto-opercolare destra, della corteccia insulare, il nucleo lenticolare, della corona radiata e del corpo del nucleo caudato di destra, senza segni di infarcimento emorragico. Clinicamente permaneva lieve paresi facio-brachiale sinistra, con quasi completo recupero all'arto inferiore sinistro. È stato eseguito doppler transcranico per ricerca dell'embolia paradossa con passaggio di segnali microembolici già in condizioni basali (effetto tendina). La paziente ha proseguito la degenza all'ospedale di provenienza; al trasferimento l'obiettività era pressoché negativa. Conclusioni: La presenza di PFO è associata a una più alta mortalità nei pazienti con embolia polmonare, in questo caso la presenza di shunt destro-sinistro al doppler transcranico pone forte sospetto di PFO ma necessita di conferma con ecocardiogramma transesofageo. Il caso riportato è un esempio di stroke trattato con trombectomia meccanica "rescue" atipica, a seguito di fibrinolisi effettuata per altri motivi. In questo caso il trattamento combinato seguito dalla terapia con eparina non frazionata si è dimostrato sicuro e associato a buon outcome funzionale a 7 giorni dallo stroke. Si mette in evidenza la necessità di monitorare, soprattutto clinicamente, i pazienti con embolia polmonare durante e a seguito di fibrinolisi sistemica al fine di individuare segni precoci di embolizzazione periferica.

## SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

### POLINEUROPATIA ASSOCIATA A GAMMOPATIA MONOCLONALE: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE

Stefano Filippini (Firenze)

S. Mata<sup>1</sup>, A. Barilaro<sup>1</sup>, S. Filippini<sup>1</sup>, L. Massacesi<sup>1,2</sup>, S. Sorbi<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>AZIENDA OSPEDALIERA CAREGGI, FIRENZE <sup>2</sup>UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE)

Lo scopo di questo studio era quello di valutare il fenotipo e l'outcome a lungo termine nei pazienti affetti da polineuropatia associata a gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS). Abbiamo identificato ottantatré pazienti affetti da polineuropatia MGUS-correlata seguiti regolarmente presso l'Unità di Neurologia dell'AOU di Careggi nel periodo 1999-2019. Otto pazienti sono stati esclusi per una precedente o concomitante diagnosi di malattia ematologica e neoplastica o autoimmune/metabolica. Sono stati quindi raccolti e trascritti i dati demografici, i parametri di laboratorio (concentrazione di immunoglobuline, anticorpi anti-MAG, anti gangliosidi e sulfatidi) ed elettromiografici, e la scala di Rankin modificata (mRS). Dei 75 pazienti inclusi, 26 (34%) erano donne; l'età media era di 65,1 anni senza differenze tra sessi. La durata media del follow-up era di 7,8 anni. Lo studio EMG mostrava una polineuropatia demielinizzante in 54 casi, 13 dei quali con concomitante danno assonale, mentre in 17 pazienti era suggestivo di neuropatia assonale pura, prevalentemente con solo coinvolgimento delle fibre sensitive. I rimanenti 4 pazienti presentavano una neuropatia multifocale, motoria o sensitivo-motoria. In 61 pazienti la paraproteina era della classe IgM, sola o in associazione ad un secondo picco IgG (3 casi), IgA (1 caso) o entrambi (2 casi). Dodici pazienti avevano una gammopatia IgG e due casi una gammopatia IgA. Il 72% dei pazienti con MGUS IgM avevano una polineuropatia demielinizzante, in paragone al 57% dei pazienti con MGUS IgG e IgA ( $p>0.05$ ). Fra i pazienti con MGUS IgM, 26 (42,6%) avevano anticorpi anti-MAG, 19 (31,1%) anticorpi anti gangliosidi o sulfatidi (GS), mentre 16 (26,2%) non avevano alcuna specifica reattività. I pazienti con reattività anti-GS, paragonati agli altri con MGUS IgM, avevano età di esordio della neuropatia significativamente più bassa (60,3 anni vs 66,3,  $p=0.04$ ), concentrazioni totali di IgM tendenzialmente più elevate (8,42 g/L vs 5,68,  $p=0,07$ ) e valori mediani di mRS significativamente più elevati (4) sia rispetto ai pazienti con anti-MAG (1,  $p=0.0006$ ) sia rispetto a quelli senza specifica reattività (1,  $p=0.02$ ). Cinquantasei pazienti sono stati sottoposti a terapia immunomodulante con IVIg (32 pazienti), con Rituximab (36 pazienti) e/o con cortisone (21 casi). Sei pazienti con malattia ematologica secondaria hanno inoltre ricevuto un trattamento chemioterapico specifico. I pazienti con IgM anti-GS hanno presentato una migliore risposta alla terapia immunomodulante rispetto ai pazienti con anticorpi anti-MAG o senza specifica reattività e a pazienti con MGUS IgG o IgA. Conclusioni: La polineuropatia associata a MGUS rappresenta una ampia porzione dei disordini neurologici immuno-mediati. I pazienti con anticorpi anti-GS presentano il quadro clinico di esordio più grave e la migliore risposta al trattamento.

## SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

### SINDROME DI GUILLAIN BARRÉ IN UN PAZIENTE CON HERPES VIRUS 6 INTEGRATO E PLEIOCITOSI LIQUORALE

Stefano Filippini (Firenze)

S. Filippini<sup>1</sup>, S. Matà

(<sup>1</sup>AZIENDA OSPEDALIERA CAREGGI, FIRENZE)

Un uomo di 70 anni si è presentato al PS con una paralisi acuta del VI nervo cranico. In anamnesi, diagnosi di linfoma mantellare 10 mesi prima, trattato con chemioterapia e Rituximab; due settimane prima il paziente era stato ricoverato per una neutropenia febbrile insorta in seguito ad un ciclo di IVIg effettuato per rash cutaneo. Nei giorni successivi al ricovero il quadro neurologico progredisce, con ipostenia marcata degli arti inferiori, areflessia e oftalmoparesi bilaterale. La rachicentesi ha mostrato una dissociazione albumino-citologica, con pleiocitosi (150 cellule) e riscontro di alto titolo di PCR per HHV-6 (175.000 cp/mL, su sangue 2,5 milioni di cp/mL). Erano assenti segni clinici di coinvolgimento del SNC. L'immunofenotipo ematico mostrava livelli azzerati di CD20. Dopo aver eseguito un'EMG, risultata suggestiva, è stata posta la diagnosi di Guillain-Barré (GBS) e il paziente ha eseguito un ciclo di IVIg, con associata terapia antivirale (Ganciclovir, poi associato a Foscarnet), senza effetti sul titolo sierico e liquorale di HHV-6 PCR. Durante la degenza il paziente sviluppa nuovamente una neutropenia (0.89 X10<sup>9</sup>) associata a quadro infettivo polmonare, risolto con terapia antibiotica. Dopo un iniziale peggioramento neurologico, il paziente ha mostrato un progressivo miglioramento della forza sia agli arti che nel distretto bulbare. La GBS è una poliradicolonevrite acuta infiammatoria disimmune, spesso post-infettiva, anche se più raramente può essere favorita da neoplasie e da immunosoppressori. Anche se il Rituximab viene utilizzato nel trattamento di patologie autoimmuni, è descritto in alcuni casi un effetto facilitante o precipitante della GBS. Ciò può essere dovuto all'effetto sulla tolleranza immunologica periferica, con espansione di cloni autoimmuni, o ad un effetto paradosso su alcuni autoanticorpi: il meccanismo patogenetico rimane ancora da chiarire. HHV-6 è un virus della famiglia degli herpesviridae, agente eziologico dell'esantema subitum, ma sono descritti, in stati di immunosoppressione marcata, casi di riattivazione virale con sviluppo di meningoencefalite e di mielite; più rare sono le segnalazioni di poliradicolite. Nel caso di questo paziente, riteniamo che l'alto titolo sia da attribuire a un HHV-6 integrato nel nucleo delle cellule, dati gli alti titoli sia sierici che liquorali, molto più elevati di quelli che si osservano in un'infezione attiva. Sono descritti casi di riattivazione sia del virus latente in pazienti con integrazione cromosomica, e molto raramente a partire dal genoma del virus integrato: ciò potrebbe spiegare la pleiocitosi liquorale osservata. E' infine da segnalare che il paziente ha presentato due episodi di neutropenia associata ad infezione in seguito a terapia con IVIg; la neutropenia è un rarissimo effetto collaterale della terapia immunoglobulinica della quale bisogna sempre tener conto per non rischiare complicazioni evitabili. In conclusione, il nostro paziente ha sviluppato una GBS in seguito alla neutropenia febbrile, quale verosimile effetto collaterale della terapia con IVIg, in seguito alla terapia con Rituximab, un farmaco noto per indurre, con meccanismo non noto, una GBS, con evidenza di elevati titoli ematici e liquorali di HHV-6, un virus la cui

associazione con malattie neurologiche rimane a tutt'oggi materia di ampio dibattito in letteratura.

## **ICTUS GIOVANILE**

### **ICTUS CEREBRI IN ETA' PEDIATRICA: UPDATE**

Stefania Galassi (Grosseto)

S. Galassi<sup>1</sup>, M. Zocchi<sup>1</sup>, M. Cirinei<sup>1</sup>, E. Bartalucci<sup>1</sup>, S. Gallerini<sup>1</sup>, R. Marconi<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>OSPEDALE MISERICORDIA, GROSSETO)

Lo stroke in età pediatrica è spesso soggetto a notevoli ritardi diagnostici. 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. Le cause di stroke nei bambini si sono modificate nel corso del tempo e ad oggi 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 pediatrico sono basate sugli studi effettuati su soggetti adulti, trial non randomizzati o su esperienze aneddotiche. Scopo del lavoro è quello di riportare lo stato dell'arte della patologia ischemica in età pediatrica per quanto concerne la diagnosi precoce Neuroradiologica.

## **EPILESSIA**

### **NEUROPSYCHOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS WITH MESIAL TEMPORAL LOBE EPILEPSY**

Sara Giannoni (Pisa)

S. Giannoni<sup>1</sup>, C. Pizzanelli<sup>1</sup>, C. Pagni<sup>1</sup>, F.S. Giorgi<sup>1</sup>, C. Milano<sup>1</sup>, G. Tognoni<sup>1</sup>, G. Siciliano<sup>1</sup>, U. Bonuccelli<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>UNITÀ OPERATIVA DI NEUROLOGIA, DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, UNIVERSITÀ DI PISA, PISA)

Introduction: Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most common type of focal epilepsy in adulthood. Two different TLE categories have been distinguished: mesial TLE (MTLE) and lateral TLE (LTLE). Mesial TLE represents the vast majority and comprises two subtypes: "benign" or mild and refractory mesial temporal lobe epilepsy (mMTLE and rMTLE, respectively). The mild form is characterized by at least 24 months of seizure freedom with

or without antiepileptic medications, while rMTLE is an acquired, severe, drug-resistant epilepsy, often associated with hippocampal sclerosis. Over the years most of the clinical studies have been interested in rMTLE forms rather than mMTLE due to the greater case series deriving from the surgery centers. There are several studies demonstrating the cognitive impairment in rMTLE patients. Conversely, a typical cognitive mMTLE profile has not been fully described so far. Objective: To evaluate neuropsychological profile in patients with mMTLE and rMTLE compared to a control population. Methods: We evaluated a total of 26 patients (16 mMTLE and 10 rMTLE) and 26 healthy controls (HC), matched for age gender and educational level, with an extensive neuropsychological battery including Rey Auditory Verbal Learning Task (RAVLT) and Prose memory to analyse episodic verbal memory, Rey-Osterrieth Complex Figure test to explore visuospatial functions, Trail Making Test (TMT) and the Stroop Interference Test to analyse executive functions. Results: As expected, the cohort of all patients showed significantly worse scores than healthy control group in more than one test (RAVLT, Stroop Interference Test and TMT;  $p < 0,05$ ). These scores were particularly impaired in rMTLE group with the lowest scores for episodic verbal memory and executive functions. Moreover, by comparing separately the mMTLE group with the healthy controls, differences continued to be significant in some memory tests, like the immediate and delayed Rey Auditory Verbal Learning Task (Rey Ric= 0,029; Rey RDC= 0,027), thus demonstrating a mild impairment also in this benign epilepsy. Conclusions: We showed that there is a significant impairment in the neuropsychological profile of MTLE patients in particular for memory function. These differences are related to the clinical phenotype of temporal epilepsy rather than other demographic variables. The most severe cognitive impairment concerns rMTLE patients but milder deficits may be seen also in patients with benign forms.

## **MALATTIE INFIAMMATORIE DEL S.N.C.**

### **CARATTERISTICHE CLINICHE, SIEROLOGICHE E NEUROFISIOLOGICHE DELL'ENCEFALITE LIMBICA AUTOIMMUNE PARANEOPLASTICA ASSOCIATA A TIMOMA: TRE CASE REPORTS**

Melania Guida (Pisa)

M.Guida<sup>1</sup>, A. De Rosa<sup>1</sup>, M. Maestri<sup>1</sup>, S. Rizzo<sup>1</sup>, D. Franciotta<sup>2</sup>, C. Pizzanelli<sup>1</sup>, G. Siciliano<sup>1</sup>, U. Bonuccelli<sup>1</sup>, R. Ricciardi<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, UNIVERSITÀ DI PISA;

<sup>2</sup>LABORATORIO DI NEUROIMMUNOLOGIA, IRCCS FONDAZIONE MONDINO PAVIA)

Introduzione: L'encefalite limbica è una patologia infiammatoria delle strutture limbiche a patogenesi autoimmune caratterizzata da crisi epilettiche, disturbi mnesici, cognitivi e psichiatrici che può raramente manifestarsi come sindrome paraneoplastica associata alla presenza di timoma. In questi casi è spesso possibile evidenziare la presenza di anticorpi contro antigeni di superficie, in particolare anticorpi anti-CASPR2, AMPAR e GABABR. Inoltre il riscontro di alterazioni RM e/o alterazioni EEG in sede temporale e di alterazioni infiammatorie a livello liquorale può supportare la diagnosi. Descriviamo di seguito tre casi di encefalite limbica con positività degli anticorpi anti-AMPAR (caso 1 e 3) e CASPR2

(caso 2) associata a timoma. Caso 1: Un uomo di 37 anni affetto da timoma B2/B3 invasivo ha sviluppato disturbi mnesici e comportamentali ad esordio subacuto. Gli anticorpi anti-recettore acetilcolina erano negativi e la RM encefalo è risultata nella norma. L'EEG ha evidenziato la presenza di anomalie aguzze in sede fronto-temporale bilaterale associate ad attività teta e delta. Le indagini sierologiche hanno confermato la presenza di anticorpi anti-AMPA. Caso 2: Una donna di 47 anni con timoma tipo B2 ricorrente e Miastenia Gravis con positività degli anticorpi anti-recettore acetilcolina ha presentato tre episodi critici secondariamente generalizzati associati a confusione, insonnia e deficit della memoria recente. La RM encefalo è risultata nella norma, mentre l'EEG ha evidenziato la presenza di anomalie aguzze in sede fronto-temporale destra. La presenza di un'encefalite limbica associata al timoma è stata confermata dal riscontro di anticorpi anti-CASPR2. Caso 3: Una donna di 52 anni affetta da timoma B2-B3 ha presentato, dopo la timestomia, disturbi della memoria a breve termine e agitazione psicomotoria. L'esame del liquor ha evidenziato la presenza di un lieve danno di barriera, la RM encefalo ha mostrato alterazioni di segnale delle strutture temporo-mesiali e all'EEG sono state riscontrate anomalie a livello delle regioni fronto-temporali bilateralmente. Le indagini sierologiche hanno confermato la presenza di anticorpi anti-AMPA. Conclusione: L'encefalite limbica deve essere sospettata nei pazienti con timoma invasivo ed esordio subacuto di crisi epilettiche, disturbi mnesici, cognitivi e psichiatrici. Anche se i dosaggi anticorpali sono fondamentali per la diagnosi di encefalite limbica paraneoplastica, l'EEG può essere utile nell'iter diagnostico, soprattutto quando le indagini neuroradiologiche risultano nella norma.

## **MALATTIE CEREBROVASCOLARI**

### **ANALISI DEI FATTORI CHE POSSONO INFLUENZARE L'INCIDENZA DI ICTUS ISCHEMICO NEI PAZIENTI IN TERAPIA CON NAO**

Eleonora Innocenti (Grosseto)

E. Innocenti<sup>1</sup>, S. Gallerini<sup>1</sup>, C. Marotti<sup>1</sup>, F. De Sensi<sup>2</sup>, M. Bartalucci<sup>1</sup>, E. Di Coscio<sup>1</sup>, A. Mignarri<sup>1</sup>, E. Molesti<sup>1</sup>, K. Plewnia<sup>1</sup>, S. Pieri<sup>1</sup>, F. Rossi<sup>1</sup>, C. Scarpini<sup>1</sup>, R. Marconi<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>AZIENDA USL TOSCANA SUDEST, DIPARTIMENTO CARDIONEUROVASCOLARE, UO NEUROLOGIA, PO GROSSETO <sup>2</sup>AZIENDA USL TOSCANA SUDEST, DIPARTIMENTO CARDIONEUROVASCOLARE, UO CARDIOLOGIA, PO GROSSETO)

**SCOPO DEL LAVORO.** Analisi retrospettiva dei fattori che possono influenzare l'incidenza di ictus ischemico nei pazienti in terapia con NAO per storia di Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV). **MATERIALI E METODI.** Pazienti con ictus ischemico e storia di FANV in terapia con NAO ricoverati presso l'UOC di Neurologia dell'Ospedale "Misericordia" di Grosseto dal 1° gennaio 2015 al 31 dicembre 2018, bacino d'utenza di 120.000 abitanti, con una media di 250 ictus ischemici/anno. Sono stati considerati eziopatogenesi dell'ictus ischemico, CHA2DS2vasc score, appropriatezza prescrittiva (dosaggio del NAO, terapia concomitante e sospensione del NAO). **RISULTATI.** 39 pazienti (età media: 84,5 anni con range: 56-93). Il punteggio medio di CHA2DS2vasc score è risultato 4,16. La percentuale di ictus ad eziopatogenesi cardioembolica è stata dell'85% (33/39). Tra questi, 20/33 (60%) assumevano NAO a dosaggio ridotto ma nel 50% (10/20) la prescrizione non era

appropriata sulla base dei criteri correnti. 8/33 (24%) avevano invece sospeso il NAO da almeno 72 ore prima dell'ictus ischemico. Infine un paziente assumeva apixaban insieme a rifampicina al momento dell'ictus. **CONCLUSIONI.** Nel 57% dei nostri casi è stato osservato un management inappropriato dei NAO (dosaggio, sospensione, interazioni farmacologiche). Questo aspetto dovrebbe essere attentamente considerato nel "real world" perché può condizionare il profilo di rischio-beneficio dei NAO, spiegando anche la variabilità di risultati nei diversi studi.

## **FIBRINOLISI**

### **APPROPRIATEZZA E SICUREZZA DEL DRIP AND SHIP NEL TRATTAMENTO DELL'ICTUS ISCHEMICO: ANALISI DI 3 ANNI**

Eleonora Innocenti (Grosseto)

E. Innocenti<sup>1</sup>, S. Gallerini<sup>1</sup>, V. Groccia<sup>2</sup>, M. Bartalucci<sup>1</sup>, E. Di Coscio<sup>1</sup>, C. Marotti<sup>1</sup>, A. Mignarri<sup>1</sup>, S. Pieri<sup>1</sup>, K. Plewnia<sup>1</sup>, F. Rossi<sup>1</sup>, C. Scarpini<sup>1</sup>, M. Gregorio<sup>2</sup>, D. Marietti<sup>2</sup>, S. Geraci<sup>2</sup>, M. Zocchi<sup>3</sup>, M. Cirinei<sup>3</sup>, T. De Stefano<sup>3</sup>, G. Martini<sup>4</sup>, R. Tassi<sup>4</sup>, S. Bracco<sup>5</sup>, A. Cerase<sup>6</sup>, S. Dami<sup>7</sup>, G. Panzardi<sup>7</sup>, M. Breggia<sup>2</sup>, R. Marconi<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>AZIENDA USL TOSCANA SUDEST, DIPARTIMENTO CARDIONEUROVASCOLARE, UOC NEUROLOGIA-GROSSETO; <sup>2</sup>AZIENDA USL TOSCANA SUDEST, UOC MEDICINA E CHIRURGIA D'URGENZA, ACCETTAZIONE E PRONTO SOCCORSO-GROSSETO; <sup>3</sup>AZIENDA USL TOSCANA SUDEST, DIPARTIMENTO DIAGNOSTICA PER IMMAGINI, UOSD NEURORADIOLOGIA-GROSSETO; <sup>4</sup>AOU SENESE, UOC STROKE UNIT; <sup>5</sup>AOU SENESE, UOS NEUROINTERVENTISTICA, UOC NINT; <sup>6</sup>AOU SENESE, UOC NEUROIMMAGINI E NEUROINTERVENTISTICA; <sup>7</sup>UF CO 118 SI-GR)

**SCOPO DEL LAVORO.** Analisi di appropriatezza del modello Drip and Ship: rapporto pazienti inviati/trattati, analisi dei pazienti non trattati e timing di permanenza in PS Grosseto (entry-to-exit time). **Analisi di sicurezza:** mortalità e eventi avversi seri durante il trasferimento a Siena. Individuazione e discussione dei fattori che possono condizionare l'appropriatezza. **MATERIALI E METODI.** Analisi retrospettiva di pazienti consecutivi con ictus ischemico ammessi al PS di Grosseto dal gennaio 2016 al dicembre 2018 e inviati a Siena per terapia endovascolare ("rescue" o primaria per controindicazioni alla trombolisi endovenosa). **RISULTATI.** 78 pazienti sono stati inviati a Siena per terapia endovascolare (24 nel 2016 e 27 nel 2017 e 2018). Complessivamente sono stati trattati 63 pazienti (80%). Nel 2016 sono stati trattati 18 su 24 inviati (75%), nel 2017 24 su 27 inviati (89%) e nel 2018 21 su 27 inviati (78%). Nella maggior parte dei casi non trattati l'appropriatezza della centralizzazione è stata comunque rispettata. L'entry-to-exit time medio complessivo è stato di 105 minuti, con range 49-201 min (nel 2016 tempo medio 114 minuti, range: 57-201 min; nel 2017 tempo medio 100 minuti, range: 57-176 min e nel 2018 tempo medio 102 minuti, range: 49-154). Nessun paziente è deceduto o ha presentato eventi avversi seri durante il trasferimento a Siena, tali da interrompere l'infusione di fibrinolitico. **CONCLUSIONI.** La nostra esperienza dimostra che il modello Drip and Ship è sicuro indipendentemente dal mezzo di trasporto utilizzato. La selezione del paziente è efficiente con pochi casi non trattati per inappropriately. Il tempo di permanenza in PS, influenzato da numerosi fattori, è piuttosto variabile da caso a caso ed è abbastanza stabile negli anni.



## DISORDINI DEL MOVIMENTO

### **DISTURBI DEL MOVIMENTO NELLE PATOLOGIE AUTOIMMUNI E PARANEOPLASTICHE: UNA OVERVIEW E LA NOSTRA CASISTICA**

Lorenzo Kiferle (Prato)

L.Kiferle<sup>1</sup>, F.Massarò<sup>1</sup>, E.Torre<sup>1</sup>, A.Caruso<sup>1</sup>, E.Grassi<sup>1</sup>, P.Palumbo<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>UO NEUROLOGIA, OSPEDALE S.STEFANO PRATO , USL TOSCANA CENTRO)

Introduzione: I disturbi del movimento sono una caratteristica comune di molte patologie neurologiche, un gruppo di condizioni cliniche potenzialmente trattabili che possono mimare patologie infettive, metaboliche o neurodegenerative. Con l'attenzione sempre più crescente verso i disturbi autoimmuni e paraneoplastici anticorpo mediati vengono sempre più a essere delineate patologie specifiche con sintomi neurologici di difficile inquadramento semeiologico, in quanto pleiomorfi e a cavallo tra le varie branche della neurologia (1). Scopi: Effettuare una disamina dei disturbi del movimento preminenti nelle varie patologie associate a anticorpi, quali le discinesie, i movimenti coreiformi e distonici associati a anticorpi anti NMDAR (2) o le distonie parossistiche associate a anticorpi LG1 (3). Inoltre, evidenziare le principali sindromi paraneoplastiche che esordiscono con disturbi del movimento e valutare l'eventuale ruolo di una positività anticorpale in già definite patologie del movimento. Materiali e metodi: sono stati raccolti e descritti i casi di disturbi del movimento associati a encefaliti autoimmuni e a sindromi paraneoplastiche occorsi negli ultimi 2 anni presso la UO Neurologia e inquadrati in una revisione più ampia delle patologie autoimmuni da anticorpi, con correlati clinici e video. Risultati: nella casistica vengono descritti disturbi del movimento associati a anticorpi anti NMDAR, LG1r e CASPR2, GAD65 e dei principali disturbi del movimento associati a sindromi paraneoplastiche. Si propone inoltre la creazione di un registro toscano per studio di disturbi del movimento associati a patologie autoimmuni e paraneoplastiche Conclusioni: la disponibilità di strumenti diagnostici di laboratorio e di imaging rendono sempre più evidente la frequenza di patologie neurologiche di tipo autoimmune e paraneoplastico prima misconosciute (4). Un corretto e precoce inquadramento semeiologico e diagnostico consente una diagnosi tempestiva con riscontro terapeutico spesso efficace. Appare sempre più necessario un corretto inquadramento da parte di neurologi dedicati allo studio dei disturbi del movimento di sintomi pleiomorfi e mutevoli di difficile inquadramento diagnostico. Bibliografia: (1)Balint B, Vincent A, Meinck HM, Irani SR, Bathia KP. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. *Brain* 2018; 141: 13-36. (2)Varley JA, Webb AJS, Balint B, Fung VSC, Sethi KD et al. The movement disorder associated with NMDAR antibody-encephalitis is complex and characteristic: an expert video-rating study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Month 2018 Vol 0 N 0. (3)Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill B, Waters Patrik et al. Faciobrachial Dystonic Seizures Precede Lgi1 Antibody Limbic Encephalitis. *Ann Neurol* 2011; 69: 892-900. (4)Damato V, Balint B, Kienzler AK, Irani SR. The clinical features, underlying immunology and treatment of autoantibody-mediated movement disorders. *Movement disorders* 2018; 33: 1376-1389.

## MALATTIE NEUROMUSCOLARI

### NUCLEAR FACTOR ERYTHROID 2-RELATED FACTOR 2 COME MODULATORE GENICO DI RISPOSTA ALLO STRESS OSSIDATIVO IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

Annalisa Lo Gerfo (Pisa)

A. Lo Gerfo<sup>1</sup>, L. Chico<sup>1</sup>, L. Petrozzi<sup>1</sup>; E. Caldarazzo Ienco<sup>1</sup>, C. Simoncini<sup>1</sup>, V. Montano<sup>1</sup>, C. Carlesi<sup>1</sup>, E. Schirinzi<sup>1</sup>, A. Galgani<sup>1</sup>, F. Baldacci<sup>1</sup>, F. Coppedè<sup>2</sup>, A. Stoccoro<sup>2</sup>, S. Daniele<sup>3</sup>, G. Ricci<sup>1</sup>, M. Mancuso<sup>1</sup>, G. Siciliano<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, UNIVERSITÀ DI PISA, 56100 PISA <sup>2</sup>DIPARTIMENTO DI RICERCA TRASLAZIONALE E DELLE NUOVE TECNOLOGIE IN MEDICINA E CHIRURGIA, UNIVERSITÀ DI PISA, PISA <sup>3</sup>DIPARTIMENTO DI FARMACIA, UNIVERSITÀ DI PISA, PISA)

Tra le ipotesi proposte per spiegare la degenerazione dei motoneuroni Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), le più accreditate chiamano in causa l'eccitotossicità glutammatergica, le alterazioni mitocondriali e lo stress ossidativo (SO). Sebbene quest'ultimo, mediato da un'eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto, sembra essere coinvolto nei meccanismi di degenerazione della SLA, resta comunque da chiarire se sia causa o effetto della morte neuronale. Nell'ambito dell'equilibrio redox intracellulare, un meccanismo di difesa è rappresentato dalla via mediata dal fattore di trascrizione Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nfe2l2 o Nrf2). Nrf2, tramite il legame alla sequenza nucleotidica Antioxidant Response Element (ARE), modula l'attivazione trascrizionale di geni che codificano per enzimi antiossidanti. Il coinvolgimento di Nrf2 nell'espressione, sia basale che inducibile, dei geni ARE-dipendenti lo rende il principale regolatore della risposta antiossidante. Sono stati identificati, nel promotore di NRF2, tre polimorfismi, -653A>G, -651G>A e -617C>A, in grado di modulare l'espressione e la funzione del gene stesso. Diversi autori hanno dimostrato l'implicazione di Nrf2 in diversi meccanismi coinvolti nella neurodegenerazione; ad esempio, è stata riportata un'associazione fra l'aplotipo GAGCAAAA, contenente i tre alleli comuni in posizione -653, -651 e -617, ed un ritardo di 4 anni nell'età di insorgenza della SLA. Considerando, quindi, il ruolo fondamentale esercitato dal pathway Nrf2/ARE, lo scopo del presente lavoro è stato quello di valutare una possibile associazione tra i polimorfismi funzionali -653 A>G, -651 G>A e -617 C>A, presenti nel promotore del gene NRF2, e il rischio di insorgenza di SLA e la loro possibile implicazione nei meccanismi alla base della risposta allo stress ossidativo. L'analisi dei dati mostra che la variante allelica -653G è associata ad un aumentato rischio di malattia (OR 1.71 IC95% 1.18-2.48). La valutazione dei marcatori periferici di SO mostra un aumento significativo dei livelli di Prodotti di Ossidazione Avanzata alle Proteine (AOPP) (p< 0.001) e una significativa riduzione dei gruppi tiolici plasmatici (-SH) (p<0.01) nei pazienti rispetto ai controlli; nessuna differenza è stata riscontrata nella valutazione della Capacità Antiossidante Ferro Riducente (FRAP). I dati, inoltre, mostrano una riduzione significativa dei livelli di trascritto del gene Nrf2 nei pazienti portatori del genotipo -653AG e del genotipo -653GG rispetto ai pazienti portatori del genotipo -653AA (p>0.05). Infine, è rilevabile una correlazione tra la variante -653G, i livelli di trascritto del gene Nrf2 e i livelli dei marcatori di SO. I dati ottenuti suggeriscono che la variante -653G del gene Nrf2 è un fattore di rischio per la SLA. Questa variante è associata a ridotti livelli di mRNA

e ad aumentati livelli di marcatori periferici di OS. I risultati, nel loro insieme, sottolineano che il pathway Nrf2-ARE può essere uno dei meccanismi molecolari comunemente coinvolti nella neurodegenerazione e che lo SO può essere considerato parte integrante del complesso iter patogenetico di questa malattia.

## **MALATTIE INFIAMMATORIE DEL S.N.C.**

### **ENCEFALITE AUTOIMMUNE CON POSITIVITÀ DI ANTICORPI ANTI-LGI1: DATI CLINICO-GENETICI E RISPOSTA TERAPEUTICA A RITUXIMAB**

Chiara Manfredi (Siena)

C. Manfredi<sup>1</sup>, E. Innocenti<sup>1</sup>, V. Calabrò<sup>1</sup>, E. Di Coscio<sup>1</sup>, M. Bartalucci<sup>1</sup>, S. Galassi<sup>2</sup>, S. Gallerini<sup>1</sup>, D. Melani<sup>3</sup>, A. Mignarri<sup>1</sup>, S. Pieri<sup>1</sup>, K. Plewnia<sup>1</sup>, C. Scarpini<sup>1</sup>, M. Castorina<sup>1</sup>, A. Cutolo<sup>1</sup>, R. Marconi<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>U.O.C. NEUROLOGIA, DIPARTIMENTO CARDIO NEURO VASCOLARE, P.O. DI GROSSETO, AZIENDA USL TOSCANA SUD EST <sup>2</sup> U.O.S.D. NEURORADIOLOGIA, DIPARTIMENTO DIAGNOSTICA PER IMMAGINI, P.O. DI GROSSETO, AZIENDA USL TOSCANA SUD EST <sup>3</sup>U.O.C. RIANIMAZIONE, DIPARTIMENTO EMERGENZA-URGENZA, P.O. DI GROSSETO, AZIENDA USL TOSCANA SUD EST)

Presentiamo il caso clinico di una paziente di 68 anni, di sesso femminile, condotta in PS per uno stato di male epilettico convulsivo. Nelle settimane precedenti erano comparsi, a esordio subacuto, disturbi mnesici, comportamentali e del sonno, insieme a crisi focali motorie facio-brachiali, con alternanza di lato e andamento ingravescente. L'anamnesi personale era negativa per epilessia e positiva per ipertensione arteriosa di grado lieve ed intolleranza ai carboidrati, non in trattamento. Un esame EEG, effettuato in fase inter-critica, mostrava un tracciato di bassa ampiezza, con prevalenti ritmi rapidi, privo di anomalie irritative. L' esame chimico fisico del liquor risultava nella norma: aspetto limpido e incolore, proteine (38 mg/dl), glucosio (105 mg/dl, con glicemia 250 mg/dl), cellule (4/mmc), lattati (1,8 mmol/l). Negativa la ricerca mediante PCR di virus neurotropi e l'esame colturale. Un esame RMN encefalo, senza e con gadolinio, mostrava, in regione cortico-sottocorticale fronto-mesiale alta a sinistra e insulare omolaterale una tenue e circoscritta alterazione dell'intensità di segnale, iperintensa nelle sequenze T2 pesate, con associato aspetto appena rigonfio dei giri corticali interessati, senza evidenti fenomeni di restrizione della diffusività nelle immagini DWI e relative mappe ADC o evidenti potenziamenti patologici nelle immagini T1 pesate ottenute dopo gadolinio, con presenza di piccole focalità gliotiche in sede sottocorticale e pontina su base vasculopatica cronica. La presenza nel siero e nel liquor di anticorpi anti-LGI1 e l'assenza di anticorpi anti-CASPR2, anti-antigeni onconeurali e anti-NMDA insieme ai dati clinici, liquorali e di imaging, consentivano di porre diagnosi di "encefalite autoimmune da anticorpi anti-LGI1". La tipizzazione degli alleli HLA confermava nel caso da noi osservato l'associazione dell'encefalite da anticorpi anti-LGI1 con l'aplotipo HLA-II DQA1\*02:01 e DQB1\*02:02. Dopo un tentativo terapeutico con levetiracetam (1000 mg x2/die) e un ciclo di aferesi semiselettiva, con buona risposta clinica sintomatica, è stato programmato un successivo ciclo infusionale con immunoglobuline e.v. (0,4 gr/kg/die per 5 gg). In considerazione della persistenza di crisi focali motorie, specie notturne, e di disturbi mnesici, previo consenso

informato è stato proposto alla paziente un trattamento infusivo off-label con rituximab, a dosaggio di 1000 mg + 1000 mg dopo 15 gg, secondo le indicazioni del gruppo italiano di neuroimmunologia. Prima dell'inizio del trattamento con rituximab, avendo la paziente marcatori sierologici (HBcAb IgG) deponenti per pregressa infezione da HBV, è stato intrapreso a scopo preventivo un trattamento cronico orale con lamivudina (100 mg/die). Il conteggio dei CD20 era: a) 16% all'inizio del trattamento con rituximab; b) 2% a 30 gg dalla seconda infusione; c) 0,1% a 3 mesi. La terapia è stata ben tollerata dalla paziente con netto miglioramento clinico neurologico e controllo delle crisi già dopo un mese dalla seconda infusione di rituximab, nonostante la residua positività degli anticorpi anti-LGI1 nel siero.

## APNEE

### **LA CONTINUITÀ ASSISTENZIALE NELLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE: L'ESPERIENZA PISANA INTEGRATA TRA ASLNO SDS E TERZO SETTORE**

Moira Marchionni (Pisa)

M. Marchionni<sup>1</sup>, E. Pistelli<sup>1</sup>, I. Filippeschi<sup>1</sup>, L. Bini<sup>1</sup>, L. Donati<sup>1</sup>, G. Gambaccini<sup>2</sup>, R. Dibeo<sup>3</sup>, C.L. addaga<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>ASSOCIAZIONE LA TARTARUGA, <sup>2</sup>SDS PISA, <sup>3</sup>ASNO)

L'associazione "La Tartaruga" - da più di 10 anni - è impegnata nei percorsi di tipo socio-riabilitativo per persone con malattie neurodegenerative e loro familiari, in particolare con Demenza Alzheimer Parkinson, esiti di ictus, in convenzione con enti pubblici territoriali ASNO, SDS Pisa. La stretta collaborazione con Associazioni del Terzo settore specificatamente Associazione Pisa Parkinson, Aima Pisa, ASD Sportivamente ha permesso di poter dare a vita a un sistema integrato di progetti e servizi che messi in rete rappresentano un esempio di buone prassi che in maniera pro-attiva rispondono ai bisogni dei cittadini e delle famiglie afflitte da queste problematiche. Al centro del Circolo virtuoso il terzo settore che co-progetta e partecipa alla programmazione dei servizi con gli Enti pubblici i quali finanziano, monitorano e verificano i progetti della circolarità e i cittadini che compartecipano in sociale misura ai servizi stessi; all'esterno del circolo gli enti partner-sostenitori, le associazioni del terzo settore, le istituzioni pubbliche scolastiche, aziende pubbliche di servizi alla persona del territorio. Una tale circolarità di servizi si inserisce perfettamente nelle linee guida previste dai più recenti PDTA elaborati a livello regionale ed extra regionale, perseguendo una logica di attribuzione servizi per diversi livelli di progressione di malattia. Obiettivo di questo lavoro è dimostrare la possibilità concreta di affrontare positivamente la difficile gestione quotidiana dei sintomi collegati alla progressione delle malattie neurodegenerative attraverso la messa in rete integrata dei servizi di tipo sociale e sociosanitario esistenti sul territorio, con una presa in carico tarata sui livelli di progressività dei sintomi e dei bisogni del malato e della famiglia. Questo tipo di intervento si dimostra molto efficace nel ridurre i casi di precoce medicalizzazione e contribuisce di fatto nel mantenere il malato più a lungo possibile presso il domicilio, con conseguente diminuzione dei ricoveri in RSA e/o presso strutture di riabilitazione. Metodo: lo studio riporta l'esperienza degli ultimi 10 anni nell'ambito del progetto "Cure di Prossimità 3° livello" di SDS Pisa per persone con Demenza e loro familiari (invio di

U.V.M. Zona Pisana) e l'esperienza dei gruppi di Attività Fisica Adattata (AFA) rivolti a malattia di Parkinson, esiti di ictus e malattie neurodegenerative (invio del Dipartimento di riabilitazione UORRF Pisa). Lo studio ha analizzato il numero degli accessi, la tipologia e le caratteristiche, la frequenza agli incontri, la durata nel tempo, l'evoluzione nella richiesta dei servizi, le criticità e le nuove iniziative. Risultati: Dall'analisi emerge la diminuzione delle richieste di accessi ai servizi di più alto livello assistenziale. Tale risultato dimostra l'efficacia dei servizi a "basso livello assistenziale" (domiciliari e semiresidenziali) e dei gruppi AFA (non compresi nei LEA). Questa sinergia di interventi, oltre a garantire al malato e alla famiglia la miglior risposta possibile ai bisogni nelle diverse fasi della malattia, è in grado di contenere i costi sociali e socio sanitari legati all'assistenza. Conclusioni: È possibile rispondere adeguatamente ai bisogni e alle richieste delle famiglie con malattia neurodegenerative.

## **SCLEROSI MULTIPLA**

### **EFFICACIA A 10 ANNI E SICUREZZA DI INTERFERONE BETA E DI AZATIOPRINA IN PAZIENTI CON SCLEROSI MULTIPLA RECIDIVANTE REMITTENTE: STUDIO MONOCENTRICO RETROSPETTIVO**

Luca Massacesi (Firenze)

C. Mechi<sup>1</sup>, A. Mariottini<sup>1,2</sup>, M. Pasca<sup>1</sup>, B. Forci<sup>1,2</sup>, E. Magnani<sup>1,2</sup>, A. Barilaro<sup>1</sup>, A. M. Repice<sup>1</sup>, L. Massacesi<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA CAREGGI, SOD NEUROLOGIA FIRENZE;

<sup>2</sup>DIPARTIMENTO NEUROSCIENZE, AREA FARMACO E SALUTE BAMBINO - UNIVERSITÀ DI FIRENZE)

**Background** I farmaci efficaci nella sclerosi multipla (SM) recidivante remittente (RR) sono numerosi, tuttavia ad oggi studi comparativi scarseggiano, e nessuno a lungo termine. Pertanto efficacia e sicurezza relativa dei vari trattamenti, soprattutto in termini di controllo dell'invalidità neurologica, non sono noti. In questo studio abbiamo valutato retrospettivamente efficacia e sicurezza/tollerabilità a lungo termine di diversi interferoni beta (IFN) e di azatioprina (aza) in pazienti affetti da SMRR. **Metodi** Criteri di inclusione. Tutti i pazienti con diagnosi di SMRR, trattati con IFN o aza presso il Centro SM della neurologia 2 dell'AOU Careggi, nel periodo 1993-2017. L'analisi di efficacia è stata eseguita sui pazienti che hanno assunto la terapia per almeno 6 mesi. Le due coorti storiche sono state analizzate sia prima che dopo appaiamento per "propensity score". **End point** primario predefinito dello studio era l'accumulo di disabilità neurologica espresso come: - peggioramento annualizzato del punteggio EDSS nei primi 10 aa di trattamento; - tempo al raggiungimento di EDSS 4 e/o 6; - tempo al primo peggioramento del punteggio EDSS. **Endpoint** secondari: frequenza di ricadute cliniche sia come tasso annualizzato (pre e post terapia) sia come tempo alla prima ricaduta. **Sicurezza e tollerabilità** di entrambi i farmaci sono state invece valutate su tutti i pazienti. Gli end point erano: frequenza eventi avversi totali, frequenza eventi avversi severi, interruzioni di trattamento per eventi avversi. I dati sono stati ricavati retrospettivamente dalle cartelle cliniche dei pazienti inclusi. **Risultati** Nella coorte trattata con IFN sono stati inclusi in tutto N=606 pazienti e N=373 nella coorte trattata con aza. Nei due gruppi i pazienti trattati per almeno

6 mesi, su cui è stata svolta l'analisi di efficacia a lungo termine, sono risultati IFN n=562 e aza n=373. Le due coorti erano simili per le principali variabili basali. Il tempo mediano di trattamento è risultato 4 anni in ambedue i gruppi. A 10 anni di follow up, prima di "appaiamento per propensity score", il 50% dei pazienti non aveva presentato alcun peggioramento della disabilità e il 25% era risultato libero da ricadute, senza differenze tra gruppi. Durante il trattamento il tasso annualizzato di ricadute è risultato pari al 50% del periodo pre-terapia in entrambe le coorti, senza differenze fra loro. Non sono stati osservati eventi avversi inattesi, ma l'aderenza al trattamento è risultata superiore nel gruppo aza, specialmente nei primi mesi di trattamento. Gli stessi end point, la frequenza di eventi avversi (incluso frequenza di neoplasie) e l'aderenza al trattamento sono in corso di valutazione dopo appaiamento per "propensity score". Conclusioni Questo studio mostra per la prima volta l'efficacia a lungo termine sulla disabilità e sul tasso annualizzato di ricadute sia di IFN che di aza, senza di differenze tra farmaci. La sicurezza è risultata simile nei due gruppi di trattamento, ma l'aderenza sembra superiore nel gruppo aza, suggerendo una maggiore tollerabilità. Se i 373 pazienti trattati con aza in 25 anni, fossero stati trattati con IFN o altro farmaco di prima linea, ai costi attuali, il costo aggiuntivo per Servizio Sanitario Regionale avrebbe speso di circa € 1.000.000/anno. Disclosure: Studio indipendente, finanziato da Giunta Regionale Tosc

## **NEUROCHIRURGIA (ESA)**

### **LIMBIC ENCEPHALITIS, GLIOMA OR HERPETIC ENCEPHALITIS? A DIFFICULT DIFFERENTIAL DIAGNOSIS**

Chiara Milano (Pisa)

C. Milano<sup>1</sup>, C. Pizzanelli<sup>1</sup>, A. Peluso<sup>2</sup>, I. Pesaresi<sup>3</sup>, V. Ortenzi<sup>4</sup>, M. Cosottini<sup>3</sup>, G. Siciliano<sup>1</sup>, U. Bonuccelli<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>UO NEUROLOGIA, DIP. DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, AOUP <sup>2</sup>UO NEUROCHIRURGIA, DIP. SPECIALITÀ CHIRURGICHE, AOUP <sup>3</sup>UO NEURORADIOLOGIA DIP. DI RICERCA TRASLAZIONALE E NUOVE TECNOLOGIE IN MEDICINA E CHIRURGIA <sup>4</sup>UO ANATOMIA PATOLOGICA 1°DIP. DI RICERCA TRASLAZIONALE E NUOVE TECNOLOGIE IN MEDICINA E CHIRURGIA)

A previously healthy 55-year-old man was admitted to the hospital in August 2018 because of a first convulsive seizure. At evaluation, no focal sensory or motor deficits were detected, no cognitive symptoms or psychiatric issues were reported. Brain MRI showed a right temporal abnormality on T2 and FLAIR sequences, without enhancement after gadolinium administration. A subsequently performed MR spectroscopy revealed a lactate and lipid signals. CSF examination was normal and paraneoplastic screening was negative. A diagnosis of low-grade glioma with anaplastic changes was made and an antero-medial temporal resection was proposed. Initially postponed by patient's choice, surgical procedure was performed at the beginning of October 2018. In the immediate post-operative period, patient developed an access site extradural hematoma and underwent decompressive surgery. On postoperative day 2, he presented with fever and focal seizures with confusion and impaired consciousness refractory to benzodiazepines

and phenytoin administration. After two consecutive episodes of generalized tonic-clonic seizures, he was intubated. A brain MRI was repeated, showing cytotoxic oedema affecting the parieto-temporo-occipito-insular right cortex, swelling of the convolutions and vasogenic subcortical oedema with important signs of barrier damage. These MRI findings were consistent with a diagnosis of limbic encephalitis more than glioma. EEG showed epileptiform abnormalities in the right hemisphere. A lumbar puncture was repeated, revealing a pleocytosis, hyperproteinorrachia and an Herpes Simplex Virus 1 DNA positivity. Patient was treated with midazolam and propofol, in addition to dexamethasone 8 mg x 2/day and acyclovir 750 mg ev x 3/die. with resolution of status epilepticus. The patient recovered enough to breath spontaneously – via tracheostomy – and to understand simple orders. However, aphasia and left hemianopia remained. No other seizures occurred in antiepileptic therapy with phenytoin and levetiracetam. The final pathology report from surgical resection revealed reactive gliosis; there were no viral inclusion bodies and in situ hybridization for HSV1 DNA was negative. Although this case still remains unresolved, it represents an opportunity to highlight and discuss different issues: 1. gliomas as a differential diagnosis of autoimmune encephalitis; 2. herpes simplex encephalitis as a complication of neurosurgical procedures; 3. the management of refractory status epilepticus.

## **MALATTIE NEUROMUSCOLARI**

### **ASSENZA DI UNA "MIOPATIA STRUTTURALE" NELL'IPERCKEMIA ASSOCIATA ALLA COREA ACANTOCITOSI: DESCRIZIONE DI UN CASO**

Daniele Orsucci (Lucca)

D. Orsucci<sup>1</sup>, G. Moscato<sup>1</sup>, C. Del Gamba<sup>2</sup>, A. Napolitano<sup>1</sup>, D. Di Bella<sup>3</sup>, S. Magri<sup>3</sup>, G. Ali<sup>4</sup>, F. Taroni<sup>3</sup>, R. Ceravolo<sup>2</sup>, G. Siciliano<sup>2</sup>, M.Vista<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>SC NEUROLOGIA, OSPEDALE SAN LUCA, LUCCA; <sup>2</sup>CLINICA NEUROLOGICA, UNIVERSITÀ DI PISA; <sup>3</sup>UO GENETICA MEDICA E NEUROGENETICA, FONDAZIONE IRCCS, ISTITUTO NEUROLOGICO CARLO BESTA MILANO; <sup>4</sup>UNITÀ DI ANATOMIA PATOLOGICA, AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA)

La corea acantocitosi è una malattia neurogenetica autosomica recessiva, molto rara, caratterizzata clinicamente da un fenotipo Huntington-simile con coinvolgimento neurologico progressivo (disturbi motori, cognitivi e sintomi psichiatrici). A questi disturbi "classici" si associa spesso una elevazione delle CK, anche assai marcata, ma la patogenesi di questo segno di laboratorio non è chiara. Nel presente lavoro descriviamo il caso di un paziente di 52 anni, con familiarità positiva per corea acantocitosi, che dell'età di 48 anni ha iniziato a presentare movimenti involontari all'arto inferiore e vocalizzazioni involontarie, oltre ad una netta iperCKemia (2600 U/L). La diagnosi di corea acantocitosi è stata rafforzata dalla RM encefalo (atrofia striatale) e successivamente confermata dallo studio molecolare del gene VPS13A, associato alla malattia. L'iperCKemia è stata indagata con EMG, biopsia muscolare, RM muscolare per arti inferiori, che non hanno evidenziato alterazioni specifiche (ad eccezione del riscontro di un pattern di atrofia selettiva per alcuni gruppi muscolari alla RM, in particolare del gemello mediale bilateralmente). Il presente caso suggerisce perciò che non vi sia una "miopatia

strutturale" alla base dell'iperCKemia associata alla Corea Acantocitosi, ma ulteriori studi sono necessari per chiarire tale aspetto fenotipico di questa malattia neurodegenerativa complessa.

## **SISTEMA NERVOSO PERIFERICO**

### **NEUROPATIA ASSONALE SUBACUTA PREVALENTEMENTE MOTORIA, "SIMULATRICE" DELLA SLA: QUATTRO CASI CLINICI CONSECUTIVI**

Daniele Orsucci (Lucca)

D. Orsucci<sup>1</sup>, M. Baldini<sup>1</sup>, M. Falorni<sup>1</sup>, L.M. Raglione<sup>1</sup>, G. Moscato<sup>1</sup>, M. Mazzoni<sup>1</sup>, M. Vista<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>SC NEUROLOGIA, OSPEDALE SAN LUCA, LUCCA)

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una patologia degenerativa del I e del II motoneurone per cui ad oggi non esistono valide opzioni terapeutiche. Non sono disponibili biomarcatori specifici, e pertanto prima di porre diagnosi di SLA, anche in quadro clinico appropriato, è necessario escludere altre cause di interessamento del I o del II motoneurone. Tra queste ultime rientrano le neuropatie. In particolare i maggiori problemi diagnostici vengono posti da quadri di neuropatia ad esordio subacuto con interessamento prevalentemente o esclusivamente motorio, senza riscontro di demielinizzazione o blocchi di conduzione allo studio delle conduzioni nervose. Una corretta diagnosi differenziale è fondamentale in quanto le neuropatie motorie assonali, a differenza della SLA, spesso rispondono (almeno parzialmente) alla immunoterapie, in particolare con immunoglobuline EV. Nel presente lavoro descriviamo 4 casi consecutivi di neuropatia prevalentemente motoria subacuta, con esordio a cavallo tra il 2017 ed il 2018 (tutti con almeno un anno di follow-up clinico), in particolare: 1) Paziente maschio di 42 anni: esordio con grave paraparesi areflessica, dissociazione albumino-liquorale all'esame del liquor, miglioramento iniziale con immunoglobuline EV ma non recupero completo a 12 mesi 2) Paziente femmina di 53 anni: esordio con deficit di forza esclusivamente agli arti superiori, dissociazione albumino-liquorale all'esame del liquor, miglioramento iniziale con immunoglobuline EV ma non recupero completo a 12 mesi 3) Paziente maschio di 70 anni: esordio con deficit di forza esclusivamente agli arti superiori (territorio radiale sinistro e successivamente anche destro), riscontro di positività per anticorpi anti-gangliosidi, risposta molto limitata ad immunoglobuline EV 4) Paziente maschio di 55 anni: esordio con deficit di forza esclusivamente agli arti superiori, lieve dissociazione albumino-citologica all'esame del liquor, risposta temporanea ma inizialmente completa ad immunoglobuline EV, poi sempre meno completa fino a sviluppare una tetraplegia areflessica, successivamente recupero graduale ma completo (inatteso) dopo somministrazione di corticosteroidi EV e poi per os. Questi casi nel complesso evidenziano i seguenti punti fondamentali: - Recupero molto lento e non sempre completo nella maggior parte dei casi di polineuropatia infiammatoria motoria assonale - Necessità di esame del liquido e ricerca anticorpi anti-gangliosidi per la diagnosi differenziale delle patologie del II motoneurone, anche in assenza di demielinizzazione o blocchi di conduzione allo studio delle conduzioni nervose - Utilità di almeno un tentativo di terapia immunomodulante nelle malattie del II motoneurone puro (senza interessamento del I motoneurone) - Opportunità di insistere con i tentativi di trattamento immunomodulante in



tutti quei casi in cui vi sia evidenza laboratoristica di un processo infiammatorio o autoimmune oppure vi sia stata risposta obiettivabile ai tentativi precedenti.

## DISORDINI DEL MOVIMENTO

### **EXPANDING GLUCOCEREBROSIDASE INVOLVEMENT IN NEURODEGENERATION: D419H MUTATION CAUSING DEMENTIA WITH LEWY BODIES**

Giovanni Palermo (Pisa)

G. Palermo<sup>1</sup>, A. Logerfo<sup>1</sup>, V. Nicoletti<sup>1</sup>, U. Bonuccelli<sup>1</sup>, M.Mancuso<sup>1</sup>, R. Ceravolo<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>NEUROLOGY UNIT, DEPARTMENT OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE, UNIVERSITY OF PISA)

Several studies implicate the contribution of mutant GBA in the pathogenesis of synucleinopathies, and GBA mutations have been encountered with higher frequency in subjects with Dementia with Lewy Bodies (DLB). GBA mutations also seem to affect the age at onset of DLB, as well as the different severity and rate of symptom progression. PD penetrance in GBA mutation carriers is unknown but specific GBA mutations have been associated with a greater risk of a Parkinson-dementia syndrome. As a part of a genetic study to identify potential pathogenic gene defects in Parkinson's Disease Dementia (PDD) and DLB patients referred to the Movement Disorders Center of Pisa, we report the identification of a novel GBA mutation in a 2-generation family in which 3 members presented with DLB, without signs of Gaucher Disease (GD). The proband is a 67 year old Italian male who had DLB diagnosed in 2013. The sequencing of the whole GBA gene revealed an heteroplasmic C to G change at position 1255 of the cDNA (exon 9 of GBA), leading to a asparagine to histidine substitution at residue 419 of the protein (D419H/CM054757), an highly conserved sequence across species within the GBA gene to underlie its functional relevance. Several substitutions at this site (D419N, D419H, D419Y and D419A) have been associated with GD. The variant D419H was firstly reported as a disease causing mutation in three Columbian patients with GD; however, it has never been described so far in association with parkinsonism and cognitive decline. Two family members in our pedigree, the mother and a maternal uncle of proband, were available for genetic screening. They have been diagnosed of PD with onset in their early 70s, a positive response to levodopa but an early presentation of cognitive disturbances and visual hallucinations, suggestive of DLB. Whole-exome sequencing of the proband and these two relatives did not identify any other known PD genes mutations. Additionally, family history was notable for a maternal aunt of proband with dementia, slowness of movement and gait difficulties. However she was deceased and it was not supported by previous clinical information. We report a likely DLB-causing GBA variant in three members of an Italian family, further supporting the strong genetic component of DLB and solidifying the link GBA–Lewy body disease, even if the disease has both a typical course and a later onset. D419H mutation may represent a severe GBA mutation associated with the development of parkinsonism and cognitive decline. This pedigree demonstrate an autosomal-dominant inheritance of a likely de-novo GBA mutation, raising the consideration that specific GBA variants may be plausible pathogenic mutations of Lewy body diseases. Our results confirm the complex and heterogeneous genotype-phenotype

correlation in GBA mutation carriers. Generally, there is a prevalence of severe GBA mutations among patients with PD and carriers of severe mutations have a substantially increased disease risk. Analysis of GBA gene in families with PD or DLB could identify severe mutations possibly related to the Parkinson-dementia syndrome. Better interpretation of these variants can have practical implications in genetic counseling of patients and their family members, and in the understanding the pathological processes in PD and the mechanism that links GBA mutations and PD.

## **SCLEROSI MULTIPLA**

### **EFFICACIA E SICUREZZA DI ALEMTUZUMAB, ANALISI DESCRITTIVA “REAL LIFE” MONOCENTRICA DI UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI MULTIPLA RECIDIVANTE-REMITTENTE**

Matteo Pasca (Firenze)

M. Pasca<sup>1</sup>, B. Forci<sup>1</sup>, A. Mariottini<sup>1</sup>, M. Falcini<sup>2</sup>, P. Palumbo<sup>2</sup>, C. Mechi<sup>1</sup>, E. Magnani<sup>1</sup>, L. Massacesi<sup>1</sup>, A. Repice<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA CAREGGI, DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE, AREA DEL FARMACO E SALUTE DEL BAMBINO (NEUROFARBA), <sup>2</sup>UNIT OF NEUROLOGY, USLCENTRO TOSCANA HEALTH AUTHORITY, PRATO, ITALY)

Scopo del lavoro: Studio retrospettivo per valutare la sicurezza e l'efficacia di alemtuzumab in pazienti affetti da Sclerosi Multipla Recidivante Remittente (SM-RR) afferenti al Centro Sclerosi Multipla SOD Neurologia II dell'AOU Careggi di Firenze. Pazienti e Metodi: Sono stati considerati tutti i pazienti affetti da SM-RR e sottoposti a terapia con alemtuzumab dal mese di aprile 2014 al dicembre 2018. Per l'analisi di efficacia sono stati valutati i dati clinici e radiologici tra cui: presenza di nuove ricadute cliniche, di progressione di disabilità (definita come peggioramento del punteggio EDSS maggiore di 1 punto), di attività radiologica (definita come comparsa di nuove lesioni in sequenze T2 pesate in RM) e del NEDA-3 (assenza di ricadute, di attività radiologica e progressione di disabilità). Per l'analisi di sicurezza sono stati considerati tutti gli eventi avversi comparsi nel breve e nel lungo termine post somministrazione. Risultati : Sono stati trattati in totale 22 pazienti, 2 pazienti sono stati considerati solo per l'analisi di sicurezza a breve termine per un follow-up inferiore a 6 mesi. Dei 20 pazienti rimasti (14 donne e 6 uomini) l'età mediana al trattamento era di 36 (50-20) anni, con un follow-up mediano dalla prima infusione del farmaco di 25,3 (6,5 – 45,6) mesi, 15 (75%) di questi pazienti hanno completato i due cicli di trattamento. 3 pazienti (15%) erano naive al trattamento (criterio B), 5 (25%) hanno effettuato alemtuzumab dopo fallimento di trattamento di prima linea (dimetilfumarato, interferone), 8 (40%) dopo fallimento di trattamento di seconda linea (fingolimod e ciclofosfamide) e 4 (20%) per elevato rischio di sviluppo di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) in natalizumab. In 5 pazienti (25%) è stata riscontrata la presenza di attività radiologica durante il follow-up, 4 pazienti (20%) hanno sviluppato ricadute cliniche, di questi 1 paziente ha presentato una ricaduta durante il primo anno di follow-up, e 1 paziente ha presentato due ricadute cliniche dopo la seconda somministrazione del farmaco. Nessun paziente ha presentato un peggioramento dell'EDSS, 14 pazienti (70%) hanno mantenuto un NEDA-3 al termine del follow-up. Dei

15 pazienti (75%), che hanno completato i due cicli di trattamento, 3 hanno sviluppato una ripresa di malattia, 2 di questi ultimi sono stati sottoposti al terzo ciclo di trattamento, mentre il terzo paziente, per attività clinica-radiologica durante tutto il periodo di terapia, è stato ritenuto non responder ed è stata proposta un trattamento diverso. Dall'analisi di sicurezza, è emersa una alta frequenza di reazioni all'infusione (95%) mentre solo 2 pazienti hanno richiesto terapia aggiuntiva precauzionale antibiotica. 3 (15%) dei 22 pazienti totali hanno avuto effetti collaterali nel medio-lungo termine dalla somministrazione del farmaco, una polmonite e 3 tiroiditi, 1 (5%) di questi è stato considerato effetto collaterale grave e ha richiesto ricovero ospedaliero. Discussione: In termini di efficacia il nostro studio conferma una buona risposta alla terapia nel 70% dei pazienti trattati in linea con i dati di letteratura. Sarà utile proseguire il monitoraggio di questi pazienti per verificare l'efficacia anche in relazione al terzo ciclo di trattamento per stabilire dei criteri per definire il paziente responder.

## **MALATTIE RARE**

### **INTERESSAMENTO DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE E PERIFERICO IN SINDROME DI WILLIAMS: CAUSALITA' O CASUALITA'?**

Chaira Pecori (Pontedera)

C. Pecori<sup>1</sup>, C. Rossi<sup>1</sup>, C. Frittelli<sup>1</sup>, M.R. Maluccio<sup>1</sup>, I. Righini<sup>1</sup>, R. Andreini<sup>2</sup>, R. Galli<sup>1</sup>, R. Colombai<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>DIPARTIMENTO DELLE SPECIALITÀ MEDICHE ASL TOSCANA NORD OVEST, AREA OMOGENEA PATOLOGIE CEREBRO E CARDIOVASCOLARI, UOOC NEUROLOGIA PO F LOTTI PONTEDERA <sup>2</sup>DIPARTIMENTO DELLE SPECIALITÀ MEDICHE ASL TOSCANA NORD OVEST, AREA DELLE DEGENZE MEDICHE, UO MEDICINA, PO F LOTTI PONTEDERA <sup>3</sup>DIREZIONE PPOO PONTEDERA E VOLTERRA)

La sindrome di Williams (o di Williams-Beuren) è una malattia genetica rara multisistemica, causata da una microdelezione cromosomica. Le principali caratteristiche cliniche comprendono ritardo nello sviluppo psicomotorio e deficit cognitivo lieve-moderato, con particolare compromissione delle abilità visuo-spaziali, spettro psicopatologico di tipo ansioso – fobico, alterazioni cardiovascolari ed in particolare stenosi aortica sopravvalvolare secondaria a ipertrofia delle cellule muscolari lisce della tonaca media e stenosi vascolari in altri distretti (arterie coronarie, renali, intracraniche), ipertensione arteriosa, ipercalcemia, Diabete Mellito. Presentiamo il caso di una paziente affetta da sindrome di Williams che ha sviluppato un quadro esordito con agitazione psicomotoria, acatisia ed aggressività in concomitanza con febbre, e reperti RMN di molteplici focalità iperintense in T2, alcune delle quali con restrizione della diffusione ed esame liquorale negativo. Il quadro è evoluto rapidamente in uno stato soporoso con marcata rigidità assiale, tetraparesi e febbre elevata, con reperto RMN di lesione emorragica a sede frontale destra associata a nuove lesioni puntiformi con restrizione della diffusività, assenza di lesioni midollari, enzimi muscolari nei limiti ed esami reumatologici negativi, quadro elettromiografico con presenza di onde lente positive e potenziali di fibrillazione su tutti i muscoli esaminati e riduzione in ampiezza delle risposte motorie, che ha fatto ipotizzare la concomitanza di una neuropatia motoria assonale acuta. La paziente ha inizialmente parzialmente risposto a terapia con immunoglobuline e.v. per presentare

successivamente un peggioramento con tetraplegia e marcata rigidità assiale, con quadro elettromiografico sovrapponibile, nuovamente responsiva a immunoglobuline. La malattia di Williams per sé non determina particolari alterazioni evidenziabili alla RMN encefalica o interessamento del sistema nervoso periferico. Ci chiediamo se il quadro sviluppato dalla paziente, che pone il sospetto di un processo vasculitico, possa essere in qualche modo correlato alla patologia genetica, dove peraltro la microdelezione cromosomica comporta la perdita del gene dell'elastina ed è presente interessamento del sistema cardiovascolare.

## **MALATTIE NEUROMUSCOLARI**

### **LA VARIABILITÀ FENOTIPICA DELLA DISTROFIA MUSCOLARE DI BECKER: PARAMETRI FENOTIPICI E MOLECOLARI PER LA STRATIFICAZIONE DEI PAZIENTI IN CLUSTERS CLINICI**

Federica Florio (Pisa)

G. Ricci<sup>1</sup>, F. Florio<sup>1</sup>, G. Astrea<sup>2</sup>, C. Simoncini<sup>1</sup>, V. Montano<sup>1</sup>, A. Rocchi<sup>1</sup>, F. Baldinotti<sup>3</sup>, A. Giannoni<sup>4</sup>, V. Castiglione<sup>4</sup>, M. Emdin<sup>4</sup>, G. Siciliano<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> DEPARTMENT OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE, UNIVERSITY OF PISA, PISA, ITALY. <sup>2</sup> DEPARTMENT OF DEVELOPMENTAL NEUROSCIENCE, IRCCS STELLA MARIS, CALAMBRONE (PISA), ITALY. <sup>3</sup> LABORATORY OF MEDICAL GENETICS, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA, S. CHIARA HOSPITAL, PISA, ITALY. <sup>4</sup> CARDIOLOGY DIVISION, UNIVERSITY OF PISA, ITALY, FONDAZIONE TOSCANA GABRIELE MONASTERIO, PISA, ITALY)

La distrofia muscolare di Becker (BMD) è caratterizzata da un'ampia variabilità clinica in termini di età all'esordio e gravità del coinvolgimento del muscolo scheletrico e del cuore. Una maggiore conoscenza dei possibili fenotipi clinici e dati longitudinali di misure di esito sono necessari per la progettazione degli studi clinici sulla BMD. A differenza della distrofia muscolare di Duchenne, i dati di letteratura a disposizione sulla BMD sono scarsi. Presentiamo una caratterizzazione dettagliata di 28 pazienti con BMD (età compresa tra 20 e 70 anni) e analisi di correlazione tra genotipo, esito clinico e valutazione qualitativa del pattern di RMN muscolare. I pazienti sono stati stratificati in base al tipo di delezione/mutazione del gene distrofina, il grado di compromissione motoria (scala di gravità a fatica, scala MRC, scala Walton & Gardner-Medwine, valutazione dell'ambulatorio North Star, test di cammino di 6 minuti) e coinvolgimento cardiaco (ecocardiografia, test cardiopolmonare, studio ergoriflesso, chemoriflesso e baroriflesso, RM cardiaca). L'analisi qualitativa della RM muscolare standard è stata eseguita per studiare la distribuzione della sostituzione adiposa a livello del cingolo pelvico e arto inferiore (scala Mercuri). È stato anche sviluppato un protocollo quantitativo di RM muscolare per ottenere un'analisi automatica delle caratteristiche anatomiche come la geometria e l'intensità del segnale dei muscoli e dei tessuti grassi. La nostra analisi ha confermato alcune correlazioni genotipo-fenotipo, mostrando che i pazienti con delezione dell'esone 48 o delezioni multi-esone confinanti con l'esone 51 presentano un fenotipo muscolare lieve, ma non è emersa una chiara correlazione con il fenotipo cardiaco.

## MALATTIE RARE

### LE SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO E REVISIONE DELLA LETTERATURA

Giulia Ricci (Pisa)

G. Ricci<sup>1</sup>, V. Montano<sup>1</sup>, C. Simoncini<sup>1</sup>, G. Ali<sup>2</sup>, L. Chico<sup>1</sup>, G. Cenacchi<sup>3</sup>, D. Cassandrini<sup>4</sup>, L. Cali Cassi<sup>5</sup>, G. Siciliano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DEPARTMENT OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL MEDICINE, NEUROLOGICAL CLINIC, PISA UNIVERSITY, PISA, ITALY. <sup>2</sup>UNIT OF PATHOLOGICAL ANATOMY, AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA, AOUP, PISA, ITALY. <sup>3</sup>UNIT OF PATHOLOGICAL ANATOMY, AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA, AOUP, PISA, ITALY.

<sup>4</sup>MOLECULAR MEDICINE, IRCCS FONDAZIONE STELLA MARIS, PISA, ITALY.

<sup>5</sup>DEPARTMENT OF HAND SURGERY AND RECONSTRUCTIVE MICROSURGERY, UNIVERSITY OF PISA, PISA, ITALY)

Caso clinico: La paziente, di origine caucasica, viene valutata per la prima volta all'età di 37 anni: riferisce dall'età di 10-12 anni un deficit di forza distale agli arti superiori, con impossibilità ad estendere le dita della mani bilateralmente e, a partire dai 30 anni di età, un progressivo deficit di forza nella flessione del braccio destro. Veniva riportata una familiarità apparentemente negativa per malattie neuromuscolari. Obiettivamente si rilevava una deambulazione eseguita senza note patologiche, non difficoltà nei trasferimenti posturali, non difficoltà a camminare su punta dei piedi e talloni, strabismo per deficit del retto laterale a sinistra, alle manovre contro resistenza non deficit di forza prossimale, ipostenia nell'estensione delle dita bilateralmente (MRC 2/5) e nella flessione dell'avambraccio su braccio (MRC 4/5 a sx, 3/5 a destra). La paziente ha effettuato vari accertamenti, tra cui EMG ed ENG (segni di miopatici diffusi ai 4 arti; non evidenza di neuropatia o radicolopatia), dosaggio ematico CPK (nella norma in ripetuti controlli, un unico riscontro di 309 U/L). E' stata pertanto programmata la biopsia muscolare del muscolo deltoide, che ha evidenziato un quadro di sofferenza muscolare con fibre con vacuoli fosfatasi acida negativi; l'esame ultrastrutturale ha evidenziato aspetti miopatici aspecifici con focali aree di lisi dei mio filamenti e accumulo di materiale amorfo-granulare; l'immunoistochimica per le proteine delle miopatie miofibrillari è risultata nella norma. Nel sospetto di una forma miopatica congenita, è stato quindi eseguito studio genetico mediante NGS che ha evidenziato la presenza della variante c.G592A:p.G198S sul gene CHRNA1 in condizione di eterozigosi, mutazione già riportata in letteratura come patogenetica e associata a miastenia congenita 1A, a trasmissione autosomica dominante. Discussione: Le sindromi miasteniche congenite sono un gruppo di disordini ereditari che interessano la giunzione neuromuscolare. I pazienti clinicamente presentano insorgenza di debolezza muscolare variabile tra l'infanzia e l'età adulta. Queste forme sono classificate in base alla posizione del difetto presinaptico, sinaptico e postsinaptico, nonché dal meccanismo patologico e in base agli studi elettrofisiologici. Ad oggi stati riconosciuti almeno 20 geni di malattia. Nella metà dei probandi attualmente identificati, la malattia deriva da mutazioni nei geni che codificano le subunità della forma muscolare del recettore dell'acetilcolina (CHRNA1, CHRNB, CHRNB1 e CHRNE). Le terapie attuali per le sindromi miasteniche congenite includono agonisti colinergici, bloccanti del canale

ionico del recettore dell'acetilcolina e agonisti adrenergici. Sebbene la maggior parte di queste forme siano curabili, si deve prestare attenzione poiché alcuni farmaci che sono efficaci in una sindrome possono essere dannosi in un'altra.

## **MALATTIE NEUROMUSCOLARI**

### **MIOSITE ORBITALE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO**

Giulia Ricci (Pisa)

G. Ricci<sup>1</sup>, L. Calì Cassi<sup>2</sup>, G. Ali<sup>3</sup>, S. Barsotti<sup>4</sup>, C. Simoncini<sup>1</sup>, D. Borghetti<sup>5</sup>, R. Calabrese<sup>1</sup>, G. Siciliano<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> DEPARTMENT OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE, SECTION OF NEUROLOGY, UNIVERSITY OF PISA, PISA, ITALY. <sup>2</sup> DEPARTMENT OF HAND SURGERY AND RECONSTRUCTIVE MICROSURGERY, UNIVERSITY OF PISA, PISA, ITALY. <sup>3</sup> DEPARTMENT OF SURGICAL, MEDICAL, MOLECULAR PATHOLOGY AND CRITICAL AREA, UNIVERSITY OF PISA, PISA, ITALY. <sup>4</sup> RHEUMATOLOGY UNIT, DEPARTMENT OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE, UNIVERSITY OF PISA, PISA, ITALY. <sup>5</sup> IRCCS STELLA MARIS FOUNDATION, PISA, ITALY)

La miosite orbitale è una malattia idiopatica infiammatoria, non infettiva, che primariamente coinvolge i muscoli extraoculari, più frequente colpisce soggetti di sesso femminile in età giovane-adulta. Le caratteristiche cliniche della miosite orbitale includono dolore orbitale e periorbitale, deficit della motilità oculare, diplopia, proptosi, edema delle palpebre e iperemia congiuntivale. La presentazione clinica più comune è caratterizzata da esordio acuto e unilaterale, anche se forme croniche e ricorrenti possono coinvolgere entrambe le orbite. Molte condizioni infiammatorie, vascolari, neoplastiche e infettive che colpiscono i muscoli extraoculari e altri tessuti orbitali possono mimare la miosite orbitale. Le diagnosi differenziali più importanti includono la patologia dell'occhio legata alla tiroide, altri processi infiammatori orbitali (infiammazione idiopatica aspecifica, vasculite e sarcoidosi), cellulite orbitaria e tumori orbitali. Caso clinico: Riportiamo il caso di un paziente di sesso maschile, di anni 52, che giunge alla nostra attenzione per una sintomatologia presente da sette mesi, ad esordio sub acuto, rapidamente ingravescente, poi stabilizzatasi nel corso delle successive settimane, caratterizzata da strabismo e diplopia verticale nell'impostazione dello sguardo laterale verso sinistra e verso l'alto, senza grossolane variazioni circadiane. Alla valutazione neurologica si evidenziava un deficit del muscolo retto superiore sinistro. In anamnesi non venivano riportate patologie degne di nota. Gli esami ematici di routine, inclusi ormoni tiroidei, indici infiammatori e di necrosi muscolare, erano nei limiti della norma. Gli anticorpi associati alla miastenia gravis anti-recettore acetilcolina e MUSK erano negativi. E' stato pertanto consigliato studio di imaging cerebrale: l'angio RMN dei vasi intracranici e la RMN encefalo erano negative, mentre lo studio RMN orbite ha documentato un diffuso interessamento flogistico dei muscoli extraoculari. Il paziente ha iniziato ciclo di terapia steroidea ad alto dosaggio (Deltacortene 50 mg, con successivo decalage), riportando una buona risposta clinica già nelle prime settimane di trattamento.

## MALATTIE NEUROMUSCOLARI

### TERAPIA CON NUSINERSEN NEI PAZIENTI CON ATROFIA MUSCOLARE SPINALE DI ETÀ ADULTA: DISCUSSIONE DI DODICI CASI CLINICI

Giulia Ricci (Pisa)

G. Ricci<sup>1</sup>, A. Govoni<sup>2</sup>, M. Gherardi<sup>3</sup>, M. Serradori<sup>3</sup>, V. Zampa<sup>4</sup>, G. Lazzarotti<sup>5</sup>, A. Grigolini<sup>5</sup>, D. Lauretti<sup>5</sup>, A. Michelucci<sup>6</sup>, M. A. Caligo<sup>6</sup>, F. Magri<sup>2</sup>, M. Meneri<sup>2</sup>, D. Velardo<sup>2</sup>, S. Corti<sup>2</sup>, G. Comi<sup>2</sup>, G. Siciliano<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>U.O. NEUROLOGIA, DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, UNIVERSITÀ DI PISA; <sup>2</sup>CENTRO DINO FERRARI, NEUROLOGIA, IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO, UNIVERSITÀ DI MILANO; <sup>3</sup>U.O. PNEUMOLOGIA, AOUP, PISA; <sup>4</sup>U.O. DIAGNOSTICA PER IMMAGINI, AOUP, PISA; <sup>5</sup>U.O. NEURORADIOLOGIA, AOUP, PISA; <sup>6</sup>SOD GENETICA MOLECOLARE, AOUP, PISA)

L'atrofia muscolare spinale-5q (SMA 5q) è caratterizzata da progressiva debolezza e atrofia muscolare per interessamento del II motoneurone. In base all'età d'esordio e alla gravità della malattia, si identificano quattro sottotipi clinici: SMA tipo 1 (45% dei casi): esordio alla nascita o nei giorni successivi senza acquisizione della posizione seduta; SMA tipo 2 (20% dei casi): esordio tra i 6 e i 18 mesi di vita, senza acquisizione della deambulazione autonoma; SMA tipo 3 (30% dei casi): esordio clinico dopo 18 mesi di vita, la deambulazione autonoma viene acquisita anche se può essere persa con la progressione della malattia in età infantile o giovane-adulta nelle forme più severe; SMA tipo 4: esordio in età adulta dopo la terza decade. La malattia di natura genetica presenta una ereditarietà autosomica recessiva, legata a mutazioni del gene SMN1 (in genere delezioni dell'esone 7 e dell'esone 8). Nusinersen (Spinraza®) è il primo farmaco approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel mese di settembre 2017 per i pazienti sia di età pediatrica che di età adulta affetti da SMA 5q: il farmaco è un oligonucleotide antisense sintetico che inattiva un sito di splicing a livello di SMN2, aumentando la stabilità dei trascritti dello pseudogene SMN2 e dei livelli di proteina SMN. Il farmaco viene somministrato per via intratecale mediante puntura lombare: sono previste somministrazioni ripetute durante la dose di carico, e dosi di mantenimento ogni 4 mesi. Riportiamo l'esperienza clinica del centro Neurologia AOUP e dell'UO di Neurologia della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano centri di riferimento in Toscana e Lombardia per il trattamento con Nusinersen dei pazienti SMA. Al momento sono in terapia 12 pazienti affetti da SMA di tipo 3 (4F e 8M, di età compresa fra i 10 e 74 anni), con fenotipo variabile moderato-severo, di cui 9 casi deambolanti. La prima infusione è stata organizzata in regime di ricovero ospedaliero, le successive in regime di Day Service terapeutico. Cinque pazienti hanno completato la dose di carico con quattro somministrazioni, 4 hanno già effettuato la quinta somministrazione a distanza di 4 mesi dalla fine della dose di carico e tre pazienti hanno ricevuto il sesto trattamento. Le somministrazioni sono state sempre ben tollerate, senza importanti effetti collaterali, eccetto cefalea post puntoria, specie dopo le prime due somministrazioni, in due pazienti. In una paziente con un quadro severo di scoliosi la procedura viene sempre effettuata radio-guidata. Prima di iniziare la terapia e durante il trattamento, i pazienti sono sottoposti

ad un protocollo di valutazioni cliniche, condiviso con il gruppo di studio dedicato nell'ambito della Associazione Italiana di Miologia, che include test motori temporizzati e scale cliniche specifiche di malattia quali la Revised Upper Limb Module (RULM), la Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS). Ciascun paziente ha inoltre effettuato un protocollo di imaging muscolare con RMN, in condizioni basali e dopo 6 mesi di trattamento in tre casi che hanno già raggiunto questa fase.

## **SISTEMA NERVOSO PERIFERICO**

### **EVALUATION OF CRANIAL NERVES WITH ULTRASOUND (US): A POSSIBLE RELEVANCE IN CLINICAL PRACTICE**

Ferdinando Sartucci (Pisa)

F. Sartucci<sup>1, 2, 3</sup>, M. Bartolotta<sup>1</sup>, M. Santin<sup>1</sup>, T. Bocci<sup>1</sup>, S. Vitali<sup>4</sup>, G. Aringhieri<sup>4</sup>, P.G. Greco<sup>4</sup>, D. Caramella<sup>4</sup>

(<sup>1</sup> DEPARTMENT OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE, CISANELLO NEUROPHYSIOPATHOLOGY UNIT, PISA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, PISA, ITALY; <sup>2</sup>INTEGRATED CARE DEPARTMENT MEDICAL SPECIALTY, AOUP, PISA; <sup>3</sup>NEUROSCIENCE INSTITUTE, CNR, PISA, ITALY; <sup>4</sup> DEPARTMENT OF TRANSLATIONAL RESEARCH ON NEW TECHNOLOGIES IN MEDICINE AND SURGERY, DIVISION OF DIAGNOSTIC AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY, UNIVERSITY OF PISA, PISA, ITALY)

Rationale and aims: Neuromuscular Ultrasounds (NMUS) refers to the use of high resolution ultrasounds (HRUS) of nerve and muscle to assess neuromuscular disorders. HRUS of cranial nerves is a recent novel subdomain, which may provide additional value in the assessment of cranial nerves. The most accessible and investigated cranial nerves are the optic, facial, vagus, and spinal accessory nerves, even if data are available on others. We report our experience with HRUS in disorders involving these nerves aimed to help future investigations in the field. Material and Methods: We performed a retrospective study reviewing US recordings of cranial nerves, including 16 optic, 31 facial, 120 vagal and 8 spinal accessory nerves. Results: optic nerve sonography resulted useful in measurement of optic nerve diameter (crossed section area, CSA), increased in intracranial pressure and in optic neuritis, and minimally reduced in ischemic disorders. Facial nerve, scanned during 1st week and after three months from Bell's palsy, predicted poor recovery at 3 months in cases of enlarged facial nerve. Vagus nerve size resulted decreased in autonomic neuropathy with parasympathetic involvement; enlarged in demyelinating neuropathies and spared in motor neuron disease. Spinal accessory nerve was investigated in 8 cases of iatrogenic lesions, allowing to distinguish axonotmesis from neurotmesis. Conclusions: our data confirm that ultrasounds are a safe, inexpensive, rapid, and well-tolerated modality useful complement of electrodiagnostic studies in the evaluation of cranial nerves. Therefore, US should be included in the instrumental baggage in any Neurophysiological laboratory. References Tawfik EA, Walker FO, Cartwright MS: Neuromuscular Ultrasound of Cranial Nerves. J Clin Neurol 2015; 11 (2): 109-121.



## NEUROFISIOPATOLOGIA

### UNILATERAL CATHODAL TDCS APPLICATION REDUCES TRANSCALLOSAL INHIBITION AND IMPROVES VISUAL ACUITY IN AMBLYOPIC PATIENTS

Ferdinando Sartucci (Pisa)

F. Sartucci<sup>1,2,3</sup>, F. Nasini<sup>4</sup>, M. Caleo<sup>2</sup>, L. Restani<sup>2</sup>, A. Priori<sup>2,5</sup>, L. Maffei<sup>4</sup>, M. Nardi<sup>4</sup>, T. Bocci<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>SECTION OF NEUROPHYSIOPATHOLOGY, DEPARTMENT OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE, UNIVERSITY OF PISA, ITALY; <sup>2</sup>CNR INSTITUTE OF NEUROSCIENCE, PISA, ITALY; <sup>3</sup>INTEGRATED CARE DEPARTMENT MEDICAL SPECIALITY, AOUP, PISA, ITALY; <sup>4</sup>DEPARTMENT OF SURGICAL, MEDICAL, AND MOLECULAR PATHOLOGY AND CRITICAL CARE, UNIVERSITY OF PISA, PISA, ITALY; <sup>5</sup>CLINICAL CENTER FOR NEUROTECHNOLOGIES, NEUROMODULATION, AND MOVEMENT DISORDERS, FONDAZIONE IRCCS CA'GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO, MILANO, ITALY; <sup>6</sup>DEPARTMENT OF HEALTH SCIENCES, UNIVERSITY OF MILAN & OSPEDALE SAN PAOLO, MILAN, ITALY)

**Background and rationale:** Amblyopia is a neurodevelopmental disorder characterized by visual acuity and contrast sensitivity loss, refractory to pharmacological and optical treatments in adulthood. We studied the effects of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) applied over the primary visual area (V1) contralateral to the “lazy eye” in this disorder. **Material and Methods:** Visual acuity (logMAR) was assessed before (T0), immediately after (T1) and 60' following the application of cathodal tDCS (2.0 mA, 20'). At each time point, Visual Evoked Potentials (VEPs), triggered by grating stimuli of different contrasts (K90%, K20%), were recorded in both hemispheres and compared to those obtained in healthy controls. **Results:** Cathodal tDCS determined improvement of visual acuity (Holm–Sidak,  $p < 0.0001$ ), whereas sham polarization had no significant effect. tDCS produced an inhibitory effect on VEPs amplitudes in the targeted side and a concurrent facilitation of responses in the hemisphere ipsilateral to the amblyopic eye; the facilitation persisted at T2 for high contrasts (K90%;  $p < 0.001$ ), while the stimulated hemisphere recovered more quickly from inhibition ( $p < 0.001$ ). **Conclusion:** tDCS represents a promising treatment for amblyopia in adults. The recovery of excitability and the persistent transcallosal disinhibition following tDCS support the role of interhemispheric pathways in the pathophysiology of amblyopia and may represent a useful therapeutic alternative. **References** 1. Bocci, T., Caleo, M., Giorli, E., Barloscio, D., Maffei, L., Rossi, S., and Sartucci, F. (2011). Transcallosal inhibition dampens neural responses to high contrast stimuli in human visual cortex. *Neuroscience* 187, 43-51. 2. Bocci, T., Caleo, M., Restani, L., Barloscio, D., Rossi, S., and Sartucci, F. (2016). Altered recovery from inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in subjects with photosensitive epilepsy. *Clin Neurophysiol* 127, 3353-3361. 3. Bocci T., Nasini F., Caleo M., Restani L., Barloscio D., Ardolino G., Priori A., Maffei L., Nardi M., Sartucci F.: Unilateral Application of Cathodal tDCS Reduce Transcallosal Inhibition and Improves Visual Acuity in Amblyopic Patients. *Front Behav Neurosci.* 2018, 29;12: 109.

## SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

### **DOLORE NEUROPATICO NELLE NEUROPATIE PERIFERICHE GENETICAMENTE DETERMINATE: QUALITÀ DELLA VITA, ESERCIZIO FISICO E MARCATORI DI NEUROINFIAMMAZIONE**

Erika Schirinzi (Pisa)

I. Lombardo<sup>1</sup>, E. Schirinzi<sup>1</sup>, C. Simoncini<sup>1</sup>, L. Manca<sup>1</sup>, R. Calabrese<sup>1</sup>, G. Siciliano<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, UO NEUROLOGIA, UNIVERSITÀ DI PISA)

La malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) è la neuropatia sensitivo-motoria ereditaria più comune. Sebbene il dolore neuropatico possa essere clinicamente presente, tuttavia resta spesso un sintomo sottodiagnosticato. L'obiettivo dello studio è stato valutare, in un gruppo di pazienti con diagnosi di neuropatia sensitivo-motoria ereditaria, l'incidenza e le caratteristiche del dolore cronico neuropatico in relazione al grado di severità clinico di malattia e ad aspetti riguardanti la qualità di vita e l'attività fisica. E' stato inoltre valutato il possibile ruolo della neuroinfiammazione nella genesi e nel mantenimento del sintomo algico. Sono stati inclusi 26 pazienti (13 maschi e 13 femmine, età media 48,5 anni – DS=15,4) con diagnosi genetica confermata di CMT (durata media di malattia di 11,7 anni – DS=6,6) e classificati per gravità di malattia sulla base dello Charcot-Marie Tooth Neuropathy 4 Score (CMTNS), seguiti presso il Centro per le Malattie Neuromuscolari del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Pisa. A tutti i pazienti è stata effettuata una valutazione clinica, elettrofisiologica e clinimetrica attraverso la somministrazione di scale validate per la valutazione quantitativa e qualitativa del dolore (Numerical Rating Scale-NRS, Douleur Neuropathique en 4 questions -DN4, Neuropathic Pain Symptom Inventory- NPSI, McGill Pain Questionnaire-MPQ, SF-36 Health Survey, Fatigue Severity Scale -FSS). E' stato inoltre valutato il tempo settimanale di esercizio fisico praticato e, in un gruppo di pazienti (N=15) è stato effettuato prelievo ematico per il dosaggio dei livelli ematici basali delle citochine IL- $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  ed IL-4. 19 pazienti su 26 hanno presentato un punteggio al DN4  $\geq$  4, indicativo della presenza di dolore neuropatico, senza differenze significative né di genere né tra i diversi sottotipi di CMT. Nei soggetti con DN4 $\geq$ 4, l'età media, la durata di malattia e l'intensità del dolore alla scala NRS sono stati statisticamente maggiori. La sensazione dolorosa prevalentemente riportata dai pazienti è stata del tipo "scossa elettrica" in associazione a formicolio e intorpidimento. Il dolore risulta essere prevalentemente profondo e a distribuzione simmetrica distale e correlato al sintomo fatica, alla severità di malattia e ad alcuni domini della qualità di vita, soprattutto quelli riguardanti la dimensione fisica. Non sono state riscontrate differenze significative nel livello di attività fisica svolta dai pazienti con e senza dolore neuropatico e non si sono rilevate correlazioni significative fra il dolore e l'infiammazione. Il dolore neuropatico è un sintomo frequente nei pazienti affetti da neuropatia ereditaria ed è associato ad una maggiore severità di malattia e ad una compromissione della qualità di vita. Ulteriori studi, anche attraverso l'utilizzo di metodiche più mirate, con un ampliamento del campione saranno utili per chiarire i meccanismi

fisiopatologici che ne sono alla base, al fine di definire un approccio diagnostico-terapeutico mirato.

## **SISTEMA NERVOSO PERIFERICO**

### **RUOLO DEL GENE MYD88 NELLE NEUROPATIE PERIFERICHE ASSOCIATE A GAMMOPATIA MONOCLONALE DI TIPO IGM**

Erika Schirinzi (Pisa)

M. Vanello<sup>1</sup>, E. Schirinzi<sup>1</sup>, C. Baraté<sup>2</sup>, Mr Metello<sup>2</sup>, R. Calabrese<sup>1</sup>, G. Siciliano<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, UO NEUROLOGIA, UNIVERSITÀ DI PISA; <sup>2</sup>DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, UO EMATOLOGIA, UNIVERSITÀ DI PISA)

MYD88 è un gene che codifica per una proteina adattatrice implicata nella via di trasduzione del segnale dei recettori interleuchina 1R e toll-like che inducono l'attivazione delle vie di trascrizione che regolano la proliferazione delle cellule B di memoria. Una mutazione puntiforme somatica del fattore 88 per la differenziazione della linea mieloide con una sostituzione aminoacidica da leucina a prolina (L265P) è stata riportata nel 90% dei pazienti con Malattia di Waldenstrom (MW) e nel 50% dei pazienti con IgM MGUS che, frequentemente, presentano una neuropatia periferica. Scopo dello studio è stato indagare il possibile ruolo della mutazione L265P del gene MYD88 nel decorso clinico della neuropatia periferica associata a MW e IgM-MGUS. A 20 pazienti (18 maschi, 2 femmine) afferenti all'Ambulatorio per le malattie Neuromuscolari della AOUP, con diagnosi di polineuropatia e presenza nel siero di un picco monoclonale di tipo IgM è stato effettuato un test genetico per la ricerca della mutazione MYD88 L265P, rilevata in 10 pazienti. Tutti i pazienti, classificati in fenotipo lieve, moderato o grave sulla base della capacità di deambulare e del punteggio alla scala MRC, hanno seguito un follow-up clinico ed elettrofisiologico per 12 mesi dal momento della diagnosi. Per tutti i pazienti sono stati raccolti i dati inerenti a i livelli totali delle IgM sieriche, il tipo di catene leggere presenti nel siero, la presenza degli anticorpi anti MAG, l'intervallo di tempo trascorso tra il rilievo della malattia ematologica e la comparsa dei sintomi neurologici, i dati elettroencefalografici. I pazienti che presentano mutazione del gene MYD88 presentano un decorso di malattia a 12 mesi più lieve sia dal punto di vista clinico ( $p < 0,05$ ) che elettrofisiologico per quanto riguarda i parametri registrati a livello del nervo peroneo profondo. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i pazienti senza e con mutazione del gene MYD88 in relazione al tipo di catene leggere presenti nel sangue, i valori totali delle IgM nel siero, la presenza di anticorpi anti-MAG. Ulteriori studi saranno utili a chiarire se la presenza della mutazione MYD88L265P sia associata a una minore compromissione clinica in tali forme di neuropatie paraproteinemiche.

## APNEE

### L'INSTABILITÀ DEL SONNO E LA VIGILANZA IN PAZIENTI EPILETTICI TRATTATI CON LACOSAMIDE

Alessandro Schirru (Pisa)

A. Schirru<sup>1</sup>, M.R. Ferraro<sup>1</sup>, M. Maestri Tassoni<sup>1</sup>, F.S. Giorgi<sup>1</sup>, C. Pizzanelli<sup>1</sup>, L. Carnicelli<sup>1</sup>, A. Romigi<sup>2</sup>, G. Siciliano<sup>1</sup>, U. Bonuccelli<sup>1</sup>, E. Bonanni<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, UNITÀ OPERATIVA DI NEUROLOGIA, AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA PISANA <sup>2</sup>IRCCS, NEUROMED, POZZILLI)

Il sonno e l'epilessia sono fenomeni strettamente interconnessi. E' noto che i meccanismi neurofisiologici che sottendono il sonno, in particolare quello non-REM, e la deprivazione di sonno giocano un ruolo attivante nei confronti dell'attività epilettica; il sonno non solo aumenta la frequenza di anomalie epilettiformi, ma può anche alterarne la morfologia e la distribuzione. A loro volta le crisi e l'attività epilettica possono portare ad un'alterazione qualitativa e quantitativa del sonno. I farmaci antiepilettici (AEDs) hanno importanti effetti su questa interazione, con conseguenze variabili per ciascun singolo farmaco e ogni sottotipo di epilessia. Tra gli antiepilettici di ultima generazione, la lacosamide (LCS) è un farmaco di grande interesse per il suo meccanismo d'azione diverso dagli altri AEDs. Pochi sono gli studi sugli effetti della LCS sulla variabili polisomnografiche e sulla vigilanza diurna studiata con metodiche neurofisiologiche. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare gli effetti della LCS sulla vigilanza e sulla macro e microstruttura del sonno (cyclic alternating pattern, CAP) in un gruppo di 14 pazienti con epilessia parziale resistente, durante trattamento cronico in add-on, usando metodiche neurofisiologiche standardizzate. E' stato evidenziato un modesto effetto della LCS sulla struttura del sonno e sulla vigilanza. Si è osservata una riduzione statisticamente significativa della percentuale del sonno N2 dopo l'introduzione della LCS, con incremento della percentuale del REM e dell'N3, e una riduzione del CAP rate che si avvicina ai valori normali. La struttura del sonno nei pazienti epilettici farmaco resistenti era già alterata basalmente rispetto ai controlli, con differenze statisticamente significativamente solo per quanto riguarda la microstruttura ed in particolare il CAP rate. Infine, nella popolazione da noi esaminata, la LCS non ha determinato effetti negativi sulla vigilanza valutata in maniera oggettiva con il test delle latenze multiple al sonno (MSLT). Per quanto riguarda la macrostruttura del sonno e la vigilanza, i nostri dati sono in linea con quanto già presente in letteratura sia su soggetti sani che su pazienti con epilessia, inoltre si evidenzia un miglioramento della stabilità del sonno notturno simile a quanto riportato con altri AEDs. Lo stretto e biunivoco rapporto tra sonno ed epilessia e gli effetti dei AEDs sulla loro interazione sono noti e studiati da tempo, ma lontani dall'essere completamente chiariti. In linea generale, per AEDs di prima generazione sono più frequentemente riportati effetti negativi sul sonno e sulla vigilanza diurna rispetto ai farmaci di seconda e terza generazione. Il profilo della LCS, simile a quello degli altri Na-bloccanti, ma più specifico, potrebbe spiegare i modesti effetti sulla struttura del sonno anche all'interno del gruppo dei farmaci di più recente introduzione. In conclusione, i nostri dati suggeriscono che il trattamento con LCS come terapia aggiuntiva in pazienti con epilessia focale farmaco - resistente non influisca né sulla vigilanza diurna né sulla macrostruttura del

sonno ed abbia un effetto positivo sulla instabilità del sonno, che risulta alterata in questo gruppo di pazienti adulti epilettici.

## APNEE

### UN NUOVO BIOMARCATORE NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER: LA MICROSTRUTTURA DEL SONNO

Alessandro Schirru (Pisa)

A. Schirru<sup>1</sup>, L. Carnicelli<sup>1</sup>, M. Maestri Tassoni<sup>1</sup>, M. Fabbrini<sup>1</sup>, E. Di Coscio<sup>1</sup>, Giorgi, U. G. Tognoni<sup>1</sup>, F.S. Giorgi<sup>1</sup>, U. Bonuccelli<sup>1</sup>, E. Bonanni<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, UNITÀ OPERATIVA DI NEUROLOGIA, AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA PISANA)

L'invecchiamento della popolazione nei paesi occidentali e l'aumento della percentuale di soggetti anziani, hanno portato generato un ampio interesse nei confronti delle patologie neurologiche dell'invecchiamento, in particolare la demenza. Sono state identificate diverse condizioni che aumentano il rischio di sviluppare demenza; la principale è il Mild Cognitive Impairment (MCI). MCI è stato definito come uno stato di transizione tra normale invecchiamento e demenza, di cui può rappresentare un prodromo. La transizione specifica tra normale invecchiamento e MCI può essere abbastanza sottile e la distinzione tra MCI e demenza può essere difficile. Gli obiettivi del nostro studio sono stati di valutare se le variabili del sonno (entrambe convenzionale e microstrutturale) in soggetti con MCI, sono eventualmente associati alla conversione in demenza. Sono stati arruolati diciannove soggetti con MCI (età media  $68,5 \pm 7,0$  anni) e 11 individui anziani sani cognitivamente intatti (età media  $69,2 \pm 12,6$  anni). I pazienti ed i controlli sani sono stati sottoposti a polisonnografia ambulatoriale (PSG) per la valutazione dell'architettura notturna del sonno e dei parametri CAP. I soggetti sono stati rivalutati clinicamente e cognitivamente dopo due anni, durante il follow-up di routine, e i soggetti MCI sono stati divisi in MCI converter e non converter. Dopo 2 anni di follow-up, 11 MCI hanno mostrato conversione a demenza (57,8%). Rispetto agli anziani sani, gli MCI hanno mostrato un sonno frammentato con diminuzione del sonno REM, del CAP rate e delle fasi del CAP con prevalenza di onde lente (indice A1). L'analisi dell'architettura del sonno standard non ha mostrato differenze significative tra i due sottogruppi di MCI, ad eccezione di un aumento della latenza REM negli MCI converter, mentre l'analisi del CAP ha evidenziato una riduzione significativa del CAP rate, e degli indici A1 e A3 nei converter rispetto ai non converter. I nostri dati confermano un'alterazione del sonno nei soggetti MCI, in linea con studi precedenti che riportano alterazioni del sonno associate a neurodegenerazione, in particolare quando si considerano parametri del sonno più raffinati. La struttura del sonno nei disturbi neurodegenerativi non dovrebbe essere considerata solo una epifenomeno, ma anche un fattore potenziale nei vari meccanismi alla base di un'interazione tra sonno, funzione cognitiva e declino cognitivo nel contesto della neurodegenerazione, e sostenere il ruolo di biomarcatori nella diagnosi e nella prognosi del deterioramento cognitivo in fase iniziale.

## **MALATTIE NEUROMUSCOLARI**

### **IL COINVOLGIMENTO MULTISISTEMICO E DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE QUALE MEZZO DI STADIAZIONE NELLA COMPLESSITÀ CLINICA DELLA DISTROFIA MIOTONICA DI TIPO 1**

Costanza Simoncini (Pisa)

C. Simoncini<sup>1</sup>, V. Montano<sup>1</sup>, G. Ricci<sup>1</sup>, G.M. Migaletto<sup>2</sup>, P. Cecchi<sup>2</sup>, M. Cosottini<sup>2</sup>, G. Siciliano<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, NEUROLOGIA, AOUP;

<sup>2</sup>DIPARTIMENTO DI RICERCA TRASLAZIONALE E DELLE NUOVE TECNOLOGIE IN MEDICINA E CHIRURGIA.)

La Distrofia Miotonica di tipo 1 (DM1) è una patologia degenerativa rara, multisistemica, a trasmissione autosomica dominante.

Obiettivo del seguente studio è stato quello di provare ad individuare caratteristiche cliniche peculiari in sottogruppi di pazienti nell'ambito delle 5 forme di malattia definite sulla base dell'età d'esordio (congenita, infantile, giovanile, dell'età adulta e late-onset).

Disegno dello studio: Sono stati inclusi nello studio 73 pazienti con DM1. Le cinque forme cliniche di malattia sono state confrontate sulla base della classe di espansione CTG e della frequenza delle principali manifestazioni di malattia. La classe di espansione è stata inoltre confrontata con l'impegno muscolare (MIRS). È stata poi valutata la gravità dei vari sintomi nelle tre classi di malattia più rappresentate dal punto di vista numerico del campione. Infine è stata effettuata un'analisi morfologica delle lesioni a carico del Sistema Nervoso Centrale nelle cinque forme cliniche di malattia intese come atrofia della sostanza grigia e lesioni della sostanza bianca.

Risultati: Dei 73 pazienti reclutati, le classi più rappresentate dal punto di vista numerico sono la forma giovanile, adulta e late-onset. La maggior parte dei pazienti ha espansione di triplette nel range E2. Non è stata osservata una stretta correlazione tra classe di espansione CTG e la forma clinica. E' stata osservata una relazione inversa tra classe di espansione CTG e l'impegno muscolare. E' stata poi valutata la frequenza delle principali manifestazioni cliniche di malattia nelle forme giovanile, adulta e late onset. Per il coinvolgimento cognitivo, pneumologico e cardiologico, è stato confrontato il livello di gravità dei sintomi in ciascuna delle 3 classi sovraccitate rispetto a tutte le altre classi; l'analisi non ha mostrato dati statisticamente significativi. E' stata osservata un'associazione statisticamente significativa tra l'impegno muscolare con il sintomo disfagia, con patologie endocrinologiche e con la forma congenita. Per quanto riguarda i 32 pazienti sottoposti a risonanza magnetica, non è stata dimostrata una correlazione tra grado di atrofia e appartenenza alle 5 forme cliniche di malattia. Non è stata dimostrata una correlazione tra la sede e la gravità delle lesioni della sostanza bianca con l'appartenenza alle 5 forme cliniche di malattia. Non è stata trovata una correlazione significativa tra carico lesionale e forme cliniche di malattia.

Conclusioni: Dalla nostra analisi, per quanto riguarda la parte concernente le lesioni del SNC in questi pazienti, non è stato possibile identificare delle lesioni peculiari delle 5 forme cliniche di malattia identificate sulla base dell'onset; d'altro canto invece alcune

caratteristiche cliniche sembrano correlare maggiormente con alcune classi di malattia rispetto ad altre, come già evidenziato dai più recenti dati di letteratura. Permane quindi la necessità di proseguire lo studio dei diversi fenotipi, attraverso un approccio metodologico nuovo, che si basa sul reclutamento di ampie casistiche, ad oggi disponibili grazie all'istituzione dei registri di malattia.

## NEUROFISIOPATOLOGIA

### APPROCCIO DIAGNOSTICO MULTIMODALE IN UN PAZIENTE AFASICO CON LRDA (ATTIVITÀ DELTA RITMICA LATERALIZZATA)

Maddalena Spalletti (Firenze)

M. Spalletti<sup>1</sup>, F. Pescini<sup>2</sup>, B. Piccardi<sup>2</sup>, C. Boccardi<sup>1</sup>, D. Gadda<sup>3</sup>, M. Scarpino<sup>1,4</sup>, R. Carrai<sup>1,4</sup>, A. Grippo<sup>1,4</sup>, A. Amantini<sup>1,4</sup>

(<sup>1</sup>SOD NEUROFISIOPATOLOGIA, DIPARTIMENTO NEUROMUSCOLOSCELETRICO E ORGANI DI SENSO, AOU CAREGGI, FIRENZE <sup>2</sup>SOD STROKE UNIT, DIPARTIMENTO DEA, AOU CAREGGI, FIRENZE <sup>3</sup>SOD NEURORADIOLOGIA, DIPARTIMENTO DEI SERVIZI, AOU CAREGGI, FIRENZE <sup>4</sup>IRCCS CENTRO DI RIABILITAZIONE DON C. GNOCCHI, FIRENZE)

Nell'area critica o dell'emergenza, non è infrequente riscontrare pattern EEG che rientrano nel cosiddetto "ictal-interictal continuum" (IIC), ai quali spesso non è attribuibile un significato ictale certo unicamente sulla base di criteri EEG. Descriviamo il caso di un paziente con esordio acuto di afasia, in cui, per una diagnosi differenziale fra stato epilettico afasico e stroke è stato necessario adottare un approccio diagnostico multimodale. Un paziente di 82 anni si presenta per insorgenza acuta di afasia e stato confusionale. Sei mesi prima aveva riportato un trauma cranico con un quadro TC di ematoma subdurale biemisferico associato clinicamente a stato confusionale, e progressivamente migliorato senza necessità di intervento chirurgico. Al momento della valutazione in PS il paziente mostra un'afasia prevalentemente espressiva moderato-severa. Nel sospetto di stroke si esegue TC diretta e angio-TC, che risultano negative per eventi acuti, e TC perfusionale che mostra un incremento dei valori di flusso e volume ematici su aree temporo-parietali Sn, compatibili con iperafflusso. Si esegue allora un EEG che evidenzia la presenza di attività delta ritmica lateralizzata (LRDA) sull'emisfero Sn, talora fluttuante e con onde puntute frammiste, che non soddisfa i criteri EEG primari per crisi non convulsive e che pertanto rientrano nell'IIC. Valutando anche le modalità di esordio clinico e i reperti della TC di perfusione, si ipotizza il significato critico o ictogenico di tali anomalie EEG e si inizia terapia antiepilettica con lacosamide. La mattina successiva l'afasia appare migliorata e un controllo EEG mostra scomparsa dell'LRDA e miglioramento del rallentamento emisferico. Il quadro EEG e clinico migliora ulteriormente nei giorni successivi fino alla regressione del quadro afasico. In letteratura un correlato fra imaging perfusionale o metabolico e IIC è descritto soprattutto per le anomalie periodiche lateralizzate, tuttavia stanno emergendo evidenze che anche l'LRDA sia un pattern ictogenico o talora francamente ictale. Nel nostro caso abbiamo integrato i dati clinici, elettroencefalografici, di neuroimaging e di risposta alla terapia per la diagnosi di stato epilettico focale afasico in un paziente con presentazione clinica stroke-like.

## **MALATTIE NEUROMUSCOLARI**

### **STUDIO DELLA VARIABILITÀ FENOTIPICA E DEL PROFILO COGNITIVO-COMPORTAMENTALE IN PAZIENTI AFFETTI DA DISTROFIA MUSCOLARE FACIOSCAPOLO-OMERALE**

Francesca Torri (Livorno)

F. Torri<sup>1</sup>, G. Ricci<sup>1</sup>, S. Baldanzi<sup>1</sup>, E. Lai<sup>1</sup>, G. Siciliano<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>NEUROLOGIA AOUP, DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE, UNIVERSITÀ DI PISA)

La Distrofia Muscolare Facio-scapolo-omerale (FSHD) è una delle forme più comuni di distrofia muscolare, ed è caratterizzata da un pattern di coinvolgimento del muscolo scheletrico, ad esordio generalmente in età giovane-adulta, estremamente variabile sia per severità che per espressione, anche all'interno di una stessa famiglia. Nella maggior parte dei casi, la malattia è collegata alla presenza di un numero ridotto di ripetizioni di DNA microsatellite (D4Z4) sul cromosoma 4q35. Mentre segni di un coinvolgimento sistemico e del Sistema nervoso centrale sono descritti nei rari casi di FSHD ad esordio pediatrico, la possibilità di un interessamento del SNC nella forma classica ad esordio in età adulta non è ancora stata studiata approfonditamente. Lo scopo dello studio è stata la descrizione della variabilità clinica dell'FSHD nei singoli pazienti e nelle famiglie di appartenenza e la ricerca di alterazioni della sfera cognitiva nella forma classica di FSHD. Le osservazioni raccolte suggeriscono la possibile necessità di estendere la valutazione dei pazienti, includendo in essa anche un esame del SNC. Il nostro studio si è concentrato sulla caratterizzazione fenotipica di un gruppo di 44 casi indice, a cui si è aggiunto lo studio di 17 familiari, per un totale di 61 soggetti. Inoltre l'analisi è stata rivolta alle caratteristiche comportamentali e cognitive di un sottogruppo di 28 pazienti. I risultati della caratterizzazione fenotipica hanno confermato quanto riportato dalla letteratura più recente in merito alla variabilità dell'espressione di malattia anche tra soggetti con simile difetto genetico e nel contesto di studi familiari, con scarsa correlazione tra il livello di disabilità motoria e l'età dei soggetti alla valutazione e l'età all'esordio di malattia; la durata di malattia è invece correlata ad un impegno muscolare più severo, in accordo con la natura lentamente progressiva della patologia. È risultata anche una ridotta correlazione tra l'FSHD score e le categorie cliniche dei singoli pazienti, suggerendo come, mentre l'FSHD score sia un parametro variabile nel tempo, la categoria clinica sia piuttosto indicativa di un tipo di malattia, destinata a mantenersi stabile come espressione fenotipica, senza una evoluzione da una categoria all'altra. L'analisi cognitivo-comportamentale ha evidenziato, nel nostro gruppo di pazienti, la prevalenza dei temperamenti affettivi ipertimico e depressivo, maggiore il primo nei pazienti maschi e il secondo nelle femmine. Non si evidenzia una correlazione tra il temperamento e la severità di malattia.

Lo studio delle capacità cognitive riporta la presenza di alterazioni significative in multiple aree funzionali, con scarsa correlazione con il livello di impegno muscolare.