Anno XV - n.1 - 2019

la NEUROLOGIA italiana

Periodico di aggiornamento e informazione in collaborazione con Sin

DEMENZE

Il disturbo neurocognitivo maggiore in pazienti con malattia dei piccoli vasi cerebrali

Una definizione operativa dei criteri diagnostici del DSM-5

Emilia Salvadori, Leonardo Pantoni
a nome del Vascular MCI Tuscany Study Group

PATOLOGIE INFIAMMATORIE

Encefalomielite autoimmune cronica

Nanovescicole da cellule staminali mesenchimali di tessuto adiposo migliorano la patogenesi, inibendo il traffico di linfociti T

Alessia Farinazzo, Stefano Angiari, Ermanna Turano, Eduardo Bistaffa, Silvia Dusi, Serena Ruggieri, Roberta Bonafede, Raffaella Mariotti, Gabriella Constantin, Bruno Bonetti

PATOLOGIE DEL MOTONEURONE

La gestione delle terapie farmacologiche nel paziente con SLA

Giuliana Capece, Luca Diamanti, Mauro Ceroni, Luisa Gervasio

1

medico e paziente

MP edizioni

Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n° 46) art. 1, comma 1, LO/MI - € 3,00

MP e edizioni

Medico e paziente | Medico e paziente Nutrizione | La Neurologia italiana | AlgosFlogos

CREDERE NELLA SCIENZA SIGNIFICA CREDERE NEL FUTURO

Umberto Veronesi

Assicurati tutti i numeri delle nostre riviste

ABBONATI SUBITO O RINNOVA L'ABBONAMENTO!

15,00 euro
Medico e Paziente

25,00 euro
Medico e Paziente
+
La Neurologia Italiana

Le modalità di pagamento sono le seguenti

Bollettino di c.c.p. n. 94697885
intestato a:
M e P Edizioni - Medico e Paziente srl
Via Dezza, 45 - 20144 Milan

Bonifico Bancario
Beneficiario: M e P Edizioni
IBAN: IT41V0503401691000000023440
Specificare nella causale l'indirizzo a cui inviare la rivista

Per ulteriori informazioni sugli abbonamenti 02 4390952 | info@medicoepaziente.it

la NEUROLOGIA italiana
Anno XV - n. 1 - 2019
Periodico di aggiornamento e informazione in collaborazione con Sin

Anno XV - n. 1 - 2019

MP e edizioni
Periodico della M e P Edizioni
Medico e Paziente srl
Via Dezza, 45 - 20144 Milano
Tel. 02 4390952 - Fax 02 56561838
Registrazione del Tribunale di Milano n. 781
del 12/10/2005 - Filiale di Milano

info@medicoepaziente.it

DIRETTORE EDITORIALE
Anastassia Zahova

ABBONAMENTI
Per le informazioni sugli abbonamenti
telefonare allo 024390952

REDAZIONE
Folco Claudi, Piera Parpaglioni, Cesare Peccarisi

SEGRETERIA DI REDAZIONE
Concetta Accarrino

PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE
Elda Di Nanno

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMER
Stefano Angiari, Eduardo Bistaffa, Roberta Bonafede, Bruno Bonetti, Giuliana Capece, Mauro Ceroni, Gabriella Constantin, Luca Diamanti, Silvia Dusi, Marcello Esposito, Alessia Farinazzo, Luisa Gervasio, Raffaella Mariotti, Leonardo Pantoni, Serena Ruggieri, Emilia Salvadori, Ermanna Turano

DIRETTORE COMMERCIALE
Carla Tognoni carla.tognoni@medicoepaziente.it

STAMPA
Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

COMITATO SCIENTIFICO
Giuliano Avanzini, Milano
Giorgio Bernardi, Roma
Vincenzo Bonavita, Napoli
Giancarlo Comi, Milano
Ferdinando Cornelio, Milano
Fabrizio De Falco, Napoli
Paolo Livrea, Bari
Mario Manfredi, Roma
Corrado Messina, Messina
Leandro Provinciali, Ancona
Aldo Quattrone, Catanzaro
Nicola Rizzuto, Verona
Vito Toso, Vicenza

COMITATO DI REDAZIONE
Giuliano Avanzini, Milano
Alfredo Berardelli, Roma
Giovanni Luigi Mancardi, Genova
Roberto Sterzi, Milano
Gioacchino Tedeschi, Napoli
Giuseppe Vita, Messina

Direttore Responsabile
Sabina Guancia Scarfoglio

SOMMARIO 1

6 DEMENZE
Il disturbo neurocognitivo maggiore in pazienti con malattia dei piccoli vasi cerebrali
Una definizione operativa dei criteri diagnostici del DSM-5

Emilia Salvadori, Leonardo Pantoni
a nome del Vascular MCI Tuscany Study Group

14 PATOLOGIE INFIAMMATORIE
Encefalomielite autoimmune cronica
Nanovescicole da cellule staminali mesenchimali di tessuto adiposo migliorano la patogenesi, inibendo il traffico di linfociti T

Alessia Farinazzo, Stefano Angiari, Ermanna Turano, Eduardo Bistaffa, Silvia Dusi, Serena Ruggieri, Roberta Bonafede, Raffaella Mariotti, Gabriella Constantin, Bruno Bonetti

18 PATOLOGIE DEL MOTONEURONE
La gestione delle terapie farmacologiche nel paziente con SLA

Giuliana Capece, Luca Diamanti, Mauro Ceroni, Luisa Gervasio

26 SEGNALAZIONI
Distonie
Le potenzialità offerte dal trattamento con tossina botulinica di tipo A

A cura di Marcello Esposito

RUBRICHE
4 NEWS **DALLA LETTERATURA**
28 NEWS **FARMACI**

K. BHARTI, A. SUPPA, P. PANTANO ET AL.

Anomalie della funzione cerebellare potrebbero essere alla base del FOG in pazienti con Parkinson: nuove evidenze a supporto

Cerebellum 2018 Nov 3 [Epub ahead of print]; doi: 10.1007/s12311-018-0988-4

In questo studio, un gruppo di ricerca del dipartimento di Neuroscienze umane della Sapienza Università di Roma, del Policlinico San Martino di Genova e dell'Irccs Neuromed di Pozzilli ha valutato l'importanza, nella fisiopatologia del congelamento della marcia (FOG), del cervelletto, considerando il suo ruolo fondamentale nel controllo della postura e dell'andatura. A questo scopo, hanno reclutato 15 pazienti parkinsoniani con FOG, 16 senza FOG e 16 soggetti sani (controllo), e hanno esaminato la connettività strutturale e funzionale del cervelletto dei pazienti, mettendo a confronto i tre gruppi.
I ricercatori hanno valutato la gravità del congelamento con il questionario FOG (FOG-Q), e hanno condotto tre indagini strumentali con MRI ad alto campo 3 Tesla: risonanza magnetica funzionale a riposo, imaging del tensore di diffusione (DTI) e le immagini 3D T1-w. Per valutare la loro connettività funzionale, hanno inoltre localizzato le aree cerebellari d'interesse nella regione locomotoria, nel nucleo fastigiale e nel nucleo dentato. Infine, hanno ottenuto i parametri DTI sui peduncoli cerebellari superiori, medi e inferiori e hanno calcolato anche il volume globale del cervelletto e quello dei lobuli. I dati raccolti hanno mostrato che la connettività funzionale dell'area locomotoria e fastigiale nelle aree cerebellari e corticali posteriori era più elevata nei pazienti parkinsoniani con FOG che nei soggetti sani. La connettività funzionale della regione locomotoria cerebellare con aree cerebellari era correlata positivamente con i punteggi ottenuti al FOG-Q. La connettività funzionale del nucleo dentato nelle cortecce prefrontale e parieto-occipitale era inferiore nei pazienti parkinsoniani con FOG rispetto ai soggetti sani; era inferiore anche nel tronco cerebrale, nei gangli della base destra e nelle cortecce frontali e parieto-occipitali rispetto ai pazienti con malattia di Parkinson senza FOG. I parametri DTI nei peduncoli cerebellari superiori e medi erano alterati nei parkinsoniani con FOG, se confrontati con quelli dei parkinsoniani senza congelamento ed erano correlati in modo significativo con i punteggi FOG-Q. Infine, non sono state rilevate differenze nei volumi cerebellari tra parkinsoniani con FOG, parkinsoniani senza FOG e controlli. Secondo gli Autori, la connettività alterata del cervelletto contribuisce alla fisiopatologia del congelamento della marcia. La connettività funzionale della regione locomotoria cerebellare e le proprietà della sostanza bianca dei peduncoli cerebellari sono in correlazione con la gravità del congelamento, a sostegno dell'ipotesi che alla base del *freezing of gait* nella malattia di Parkinson vi sia un'anomalia della funzione cerebellare.

C. FERRARI, C. POLITO, S. SORBI ET AL.

Afasia primaria progressiva, uno studio valuta la storia naturale della patologia

Alzheimer Disease & Associated Disorders 2019 Jan 10 [Epub ahead of print]; doi: 10.1097/WAD.0000000000000282

Un gruppo di ricercatori dell'Università degli Studi di Firenze ha cercato di colmare un evidente gap nella letteratura sull'afasia primaria progressiva (APP), ovvero la mancanza di dati riguardanti la progressione del deficit cognitivo e funzionale nei pazienti APP. È stato così disegnato uno studio per descrivere le caratteristiche cliniche, di neuroimaging e genetiche di una coorte di 68 soggetti APP e di delineare la storia naturale della malattia. Il campione, costituito nello specifico da 23 pazienti affetti dalla variante logopenica, 26 dalla variante non fluente-agrammatica e 19 dalla variante semantica, è stato seguito retrospettivamente per un massimo di sei anni. Al basale, gli Autori hanno condotto una valutazione neuropsicologica e analisi genetiche, oltre ad acquisire scansioni di PET-18FDG. La progressione della malattia è stata valutata in termini di compromissione del linguaggio, declino cognitivo globale e dipendenza funzionale.
Durante il follow-up, un terzo dei soggetti presentava una perdita totale di linguaggio e il 20 per cento una grave dipendenza funzionale. I fattori di rischio per la compromissione funzionale sono risultati il declino cognitivo globale dopo il primo anno (hazard ratio pari a 5,93) e la scolarizzazione elevata (hazard ratio pari a 0,07). Associato alla progressione del declino cognitivo è risultato anche il livello di apolipoproteina E. La storia familiare positiva per la demenza è risultata frequente e sono state identificate tre mutazioni genetiche autosomiche dominanti. In conclusione, gli Autori fanno notare come non siano state rilevate differenze nella progressione dei sottotipi di afasia autosomica dominante. La genetica inoltre, gioca un ruolo importante nell'insorgenza e nella progressione della malattia.

L. CHICO, E.C. IENCO, G. SICILIANO ET AL.

SLA, la supplementazione con curcumina potrebbe avere un ruolo nel rallentarne la progressione?

CNS Neurological Disorders Drug Targets 2018; 17(10): 767-79

Lo stress ossidativo è uno dei possibili meccanismi responsabili della morte dei motoneuroni nella sclerosi laterale amiotrofica (SLA). Da queste considerazioni ha preso le mosse questo studio condotto da ricercatori dell'Università di Pisa e dell'Ospedale S. Camillo Forlanini di Roma, il cui obiettivo era analizzare l'efficacia nella SLA della supplementazione orale di curcumina, composto antiossidante naturale, alla dose di 600 mg/die. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere un placebo per tre mesi e successivamente curcumina per altri tre mesi (gruppo A), oppure curcumina per sei mesi (gruppo B). Le valutazioni sono state condotte al basale (T0), dopo 3 mesi di trattamento in doppio cieco con curcumina o con placebo (T1) e dopo la fase in aperto di 3 mesi (T2). Durante un test da sforzo incrementale ai muscoli dell'avambraccio, gli Autori hanno misurato, rispetto a un gruppo di controllo, i livelli di biomarcatori dello stress ossidativo, inclusi i prodotti dell'ossidazione proteica (AOPP), la capacità di riduzione ferrica del plasma (FRAP), i tioli totali (T-SH) e il lattato. Nell'intero studio, i soggetti del gruppo B hanno mostrato un punteggio stabile nella scala ALSFRS-R e una riduzione dell'AOPP ($p < 0{,}01$). Quelli del gruppo A hanno mostrato una diminuzione dello stesso punteggio. Anche i valori di FRAP dopo l'esercizio sono rimasti stabili nel gruppo B, mentre nel gruppo A sono stati ridotti in assenza di supplementazione a T1, per poi aumentare a T2 con l'introduzione della curcumina ($p < 0{,}05$). Nel gruppo B, il lattato dopo esercizio a T1 era più basso rispetto a quello del gruppo A. Rispetto ai controlli, l'intera popolazione di pazienti affetti da SLA mostrava uno stress ossidativo maggiore; quelli trattati con curcumina (gruppo B) mostravano diminuzioni dei valori di AOPP a T2 dopo esercizio, con valori prossimi a quelli dei controlli. Secondo gli Autori, la supplementazione con curcumina mostra risultati incoraggianti che indicano un lieve rallentamento della progressione della malattia, il miglioramento del metabolismo aerobico e del danno ossidativo. Il tutto contribuisce ad approfondire la conoscenza dei meccanismi patogenetici della SLA, ma naturalmente saranno necessari ulteriori studi per confermare questi dati.

E. D'AMICO, A. ZANGHÌ, F. PATTI ET AL.

Sclerosi multipla: un'esperienza in real world valuta i fattori che potrebbero portare a interruzione del trattamento con teriflunomide e dimetilfumarato

Journal of Neurology 2018, Dec 4 [Epub ahead of print]; doi: 10.1007/s00415-018-9144-9

Nel contesto della real world, i pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente hanno la stessa probabilità di interruzione della terapia con teriflunomide e di quella con dimetilfumarato. È quanto emerso da uno studio pubblicato sul Journal of Neurology da Emanuele D'Amico, del Centro per la Sclerosi multipla dell'Università di Catania e colleghi di un'ampia collaborazione di istituti su tutto il territorio nazionale.

Obiettivo di questo lavoro era di confrontare i tassi e i tempi di interruzione della terapia con teriflunomide e dimetilfumarato, due farmaci indicati per il trattamento della forma recidivante-remittente della sclerosi multipla. A questo scopo, gli Autori hanno condotto uno studio retrospettivo su dati raccolti prospetticamente in 9 centri di riferimento per la malattia in Italia, considerando come outcome primario il tasso d'interruzione a 24 mesi nelle due coorti. Hanno anche valutato il tempo e le ragioni dell'interruzione dell'assunzione dei farmaci. L'interruzione era definita come una pausa nell'assunzione dei due farmaci maggiore o uguale a 60 giorni.

Complessivamente, sono stati considerati 903 pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente, di cui 316 nella coorte teriflunomide e 587 nella coorte dimetilfumarato. Durante i 24 mesi del follow-up, i tassi d'interruzione nelle due coorti sono risultati sovrapponibili. L'analisi statistica ha però mostrato che nel gruppo che assumeva dimetilfumarato, i fattori associati a una maggiore probabilità d'interruzione erano il genere maschile (HR 2,21; $p = 0{,}01$) e la storia di precedenti switch per fallimenti terapeutici (HR1,47; $p = 0{,}01$).

IL DISTURBO NEUROCOGNITIVO MAGGIORE in pazienti con MALATTIA dei PICCOLI VASI CEREBRALI

Una definizione operativa dei criteri diagnostici del DSM-5

La quinta edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5) ha introdotto il termine "Disturbo neurocognitivo maggiore" al posto del termine "Demenza", mantenendo per la sua definizione dei criteri diagnostici basati sulla prestazione cognitiva e sulla funzionalità. Tuttavia, considerando che lo spettro dei disturbi neurocognitivi si muove lungo un continuum che va da lieve a maggiore, manca una definizione operativa dei criteri diagnostici in termini di transizione tra i due livelli di gravità. In questo lavoro di applicazione dei criteri DSM-5 alla diagnosi di transizione da disturbo neurocognitivo lieve a maggiore in una coorte di pazienti con patologia dei piccoli vasi cerebrali valutati longitudinalmente è stato proposto un algoritmo decisionale basato su soglie clinicamente significative di variazione nel tempo degli indicatori cognitivi e funzionali

Emilia Salvadori[1], Leonardo Pantoni[2] a nome del Vascular MCI Tuscany Study Group

1. Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino, Università degli Studi di Firenze;
2. Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "Luigi Sacco", Università degli Studi di Milano

Nonostante la demenza sia frequentemente oggetto di studio in ricerche sia osservazionali che cliniche, e la sua diagnosi sia basata su criteri standardizzati e condivisi, questi ultimi risultano scarsamente operativi. Negli studi si ritrova infatti un'ampia eterogeneità su come la prestazione cognitiva viene valutata, particolarmente in termini di test neuropsicologici utilizzati (di screening o di secondo livello), numero e tipo di domini cognitivi indagati, e soglie psicometriche che definiscano un declino oggettivo nella prestazione. Inoltre i criteri di diagnosi della demenza basati sulla presenza di un deficit di memoria, sviluppati per la malattia di Alzheimer, possono risultare scarsamente applicabili al deterioramento cognitivo associato alla malattia cerebrovascolare nella quale le disfunzioni di memoria sono meno evidenti [1-2]. Nel 2013, l'Associazione Americana di Psichiatria ha pubblicato la quinta edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5) nella quale è stata introdotta la categoria "Disturbi neurocognitivi" (DNC) al posto della precedente "Delirium, Demenza, Disturbi Amnestici e altri Disturbi Cognitivi" presente nel DSM-IV [3]. Nei nuovi criteri le variazioni più importanti riguardano da un lato i domini cognitivi rilevanti ai fini della diagnosi, che vengono posti tutti sullo stesso piano eliminando la prevalenza del deficit di memoria, dall'altro la distinzione tra DNC maggiore e lieve. Questa distinzione introduce di fatto una categoria diagnostica, il DNC lieve, che si allinea al precedente concetto di deterioramento cognitivo lieve (mild cognitive impairment, MCI), ovvero quello stato transitorio tra l'invecchiamento normale e la demenza che da molti anni è oggetto di studio [4]. Gli Autori del DSM-5 dichiarano esplicitamente che lo spettro dei DNC si muove lungo un continuum che va da lieve a maggiore e che, per quanto sia difficile stabilire delle soglie precise, è raccomandabile che la prestazione di ciascun individuo sia valutata in modo oggettivo alla luce di una somministrazione antecedente dei medesimi test. Misurare quindi l'ampiezza della variazione della prestazione cognitiva nel tempo è un elemento di fondamentale importanza quando si valuta la transizione da DNC lieve a maggiore. Allo stato attuale tuttavia mancano dei criteri di definizione delle soglie psicometriche di variazione rispetto al precedente livello di prestazione che possano essere considerate clinicamente significative.

LO STUDIO VMCI-TUSCANY

L'obiettivo del presente studio è stato quello di fornire una operazionalizzazione dei criteri del DSM-5 per determinare la transizione a DNC maggiore in una coorte di pazienti affetti da MCI e patologia dei piccoli vasi cerebrali (cerebral small vessel disease, SVD) sia mediante la definizione di un insieme di soglie psicometriche di peggioramento della prestazione cognitiva, che la valutazione di come l'utilizzo di soglie progressivamente meno stringenti possa incrementare il tasso di pazienti che ricevono la diagnosi. Lo studio ha avuto inoltre l'obiettivo di valutare, in questa specifica coorte di pazienti, l'associazione tra i vari profili di deterioramento nelle forme lievi e la transizione a DNC maggiore.

Metodi

Lo studio VMCI-Tuscany è multicentrico, prospettico, osservazionale avente come obiettivo primario la conoscenza dei fattori determinanti la transizione a demenza in pazienti con MCI e SVD [5]. Sono stati arruolati pazienti che presentassero sia un quadro di MCI, diagnosticato secondo i criteri di Winblad [4] già operazionalizzati in un precedente lavoro [6], sia evidenza all'esame di risonanza magnetica cerebrale di iperintensità della sostanza bianca di grado moderato o grave [7]. Secondo il protocollo di studio, ciascun paziente è stato sottoposto a un'estesa valutazione clinica, neuropsicologica e funzionale sia alla visita basale che dopo 12 e 24 mesi. In

TABELLA 1 **Protocollo di valutazione neuropsicologica e funzionale**

	DOMINIO COGNITIVO	TEST
Batteria neuropsicologica VMCI-Tuscany	Efficienza cognitiva globale	Mini Mental State Examination Montreal Cognitive Assessment Battery
	Memoria	Test delle 15 parole di Rey Memoria di prosa Figura complessa di Rey–Osterrieth (richiamo)
	Attenzione e funzioni esecutive	Trail Making Test, Parte A e B Matrici attentive Symbol Digit Modalities Test Test di Stroop
	Linguaggio	Fluenza verbale fonemica Fluenza verbale semantica
	Capacità visuo-costruttive	Figura complessa di Rey–Osterrieth (copia)
Valutazione funzionale		Activities of Daily Living scale Instrumental Activities of Daily Living scale

tabella 1 sono riportati i test della batteria neuropsicologica VMCI-Tuscany e le scale di valutazione funzionale [8-10]. La diagnosi di MCI al momento dell'arruolamento richiedeva la presenza di almeno un punteggio ai limiti della norma (cioè un punteggio corretto situato entro i limiti di confidenza al 95 per cento del 5° percentile della popolazione normale dei dati normativi pubblicati) tra i test cognitivi. Secondo i criteri di Winblad, i pazienti con MCI sono stati poi classificati in 4 sottotipi sulla base del profilo cognitivo: amnestico o non-amnestico, e ciascuno suddiviso in singolo o multi-dominio [4].
Nell'applicare i criteri del DSM-5 sui nostri dati longitudinali, abbiamo introdotto alcune specifiche metodologiche, dettagliate in seguito, che permettessero di conciliare due diverse esigenze: da un lato la creazione di un algoritmo diagnostico standardizzato e riproducibile, dall'altro una valutazione caso per caso del quadro clinico e delle comorbidità che possono influenzare lo stato funzionale nel paziente anziano. L'operazionalizzazione dei criteri DSM-5 per il DNC maggiore ha previsto la valutazione, per ciascun paziente, dei due criteri fondamentali per la diagnosi: evidenza di un declino cognitivo significativo (esito cognitivo) e la sua interferenza sull'autonomia nelle attività quotidiane (esito funzionale). Entrambi gli esiti sono stati valutati come cambiamento rispetto alla valutazione basale, e categorizzati come "migliorato", "stabile" o "peggiorato". Le definizioni di peggioramento sia funzionale che cognitivo sono riassunte nella **tabella 2**. Il peggioramento funzionale era un prerequisito irrinunciabile per la diagnosi di DNC maggiore, valutato al primo passaggio dell'algoritmo diagnostico. In seguito è stato valutato l'esito cognitivo prendendo in considerazione solo i punteggi ottenuti ai test neuropsicologici di secondo livello, ed escludendo quindi i test di screening dell'efficienza globale. Le soglie di peggioramento cognitivo sono state concepite in modo da rappresentare tre condizioni gerarchicamente ordinate, partendo da un livello di variazione clinicamente più significativo (un ulteriore dominio cognitivo compromesso) fino al meno rilevante (due ulteriori test cognitivi ai limiti). Per valutare l'impatto dell'utilizzo di parametri di peggioramento cognitivo progressivamente meno stringenti sul tasso di pazienti diagnosticati come DNC maggiore, le tre soglie psicometriche sono state applicate in successione gerarchica. L'intersezione degli esiti cognitivo e funzionale ha dato origine a una tavola

TABELLA 2 **Operazionalizzazione dei criteri di peggioramento funzionale e cognitivo del DSM-5 per il DNC maggiore**

		DEFINIZIONE	OPERAZIONALIZZAZIONE
Peggioramento funzionale	Occorrenza di almeno una delle seguenti condizioni	Il paziente risulta dipendente in un'attività di base della vita quotidiana che svolgeva in modo autonomo alla valutazione basale	Perdita di almeno 1 item della scala Activities of Daily Living
		Il paziente risulta dipendente in almeno due attività strumentali della vita quotidiana che svolgeva in modo autonomo alla valutazione basale	Perdita di almeno 2 item della scala Instrumental Activities of Daily Living
Peggioramento cognitivo	Raggiungimento di almeno una delle 3 soglie psicometriche di variazione, rispetto alla prestazione basale, applicate in successione gerarchica	1. Almeno un ulteriore dominio cognitivo compromesso	Prestazione al di sotto del 3° percentile o delle 2 deviazioni standard rispetto alla norma in un test di un dominio cognitivo preservato alla valutazione basale
		2. Almeno un ulteriore test cognitivo compromesso	Prestazione al di sotto del 3° percentile o delle 2 deviazioni standard rispetto alla norma in almeno un ulteriore test di un dominio cognitivo già compromesso alla valutazione basale
		3. Almeno due ulteriori test cognitivi ai limiti	Prestazione entro 3° e 16° percentile o 1 e 2 deviazioni standard rispetto alla norma in almeno due test cognitivi in presenza di almeno un test cognitivo già compromesso (prestazione al di sotto del 3° percentile o delle 2 deviazioni standard rispetto alla norma)

FIGURA 1. TAVOLA DI DECISIONE PER LA FORMULAZIONE DELLA DIAGNOSI FINALE

		Variazione cognitiva		
		Migliorato	Stabile	Peggiorato
Variazione funzionale	Migliorato Stabile Peggiorato	MCI stabile *o* Normale*	MCI stabile	
			MCI stabile *O* DNC maggiore#	DNC maggiore

Note: *se tutti i test cognitivi risultano nella norma; #diagnosi assegnata solo nel caso in cui lo stato funzionale è conseguenza di altre patologie (ictus, patologie cardiache, ecc.) o limitazioni fisiche

decisionale 3x3 che ha portato alla formulazione della diagnosi finale: normale, MCI stabile, DNC maggiore **(Figura 1)**. Nel caso in cui il paziente presentasse un peggioramento funzionale e una prestazione cognitiva stabile, la diagnosi di DNC maggiore è stata assegnata solo nel caso in cui lo stato funzionale non fosse conseguenza di altre patologie (ictus, patologie cardiache ecc.) o limitazioni fisiche. In accordo con i criteri del DSM-5 per la gravità del disturbo, i pazienti sono stati inoltre classificati come DNC maggiore "lieve" o "moderato" in presenza, rispettivamente, di una ridotta funzionalità nelle sole attività quotidiane strumentali o anche nelle attività di base. La diagnosi finale è stata effettuata all'ultima valutazione (24 mesi). Nel caso di una valutazione incompleta a 24 mesi o del raggiungimento dei criteri per il DNC maggiore alla prima visita di follow-up, sono stati utilizzati i dati raccolti a 12 mesi.

Risultati

Dopo un follow-up mediano di 24 mesi, dei 153 pazienti della coorte basale dello studio VMCI-Tuscany, si avevano sufficienti informazioni longitudinali per poter formulare la diagnosi finale in 138 soggetti; dei 15 che non hanno ricevuto la diagnosi, 12 si erano rifiutati di sottoporsi alle visite di follow-up, e 3 avevano effettuato visite di follow-up incomplete. L'analisi di confronto tra i 138 pazienti che hanno ricevuto la diagnosi finale e i 15 esclusi non ha mostrato differenze statisticamente significative in termini di variabili demografiche, o stato cognitivo e funzionale al momento dell'arruolamento. Dei 138 pazienti, 37 hanno ricevuto la diagnosi finale a 12 mesi (18 per valutazioni incomplete a 24 mesi, e 19 per aver raggiunto i criteri diagnostici del DNC maggiore), e i restanti 101 a 24 mesi. Complessivamente, dei 138 pazienti, 10 (7 per cento) sono stati rivalutati come normali, 84 (61 per cento) sono rimasti MCI stabili, e 44 (32 per cento) hanno ricevuto diagnosi di DNC maggiore (35 lievi, 9 moderati) **(Figura 2)**. Di questi ultimi, 7 (16 per cento) pazienti mostravano un peggioramento funzionale in presenza di una prestazione cognitiva stabile, ma tutti alla valutazione basale presentavano almeno 1 dominio cognitivo compromesso, e quindi la prestazione cognitiva era già in linea con i criteri previsti dal DSM-5 per il DNC maggiore. Tra i 44 pazienti con diagnosi di DNC maggiore, 21 (48 per cento) hanno soddisfatto il criterio più stringente del peggioramento cognitivo, ovvero avevano almeno un ulteriore dominio cognitivo compromesso al follow-up, 15 (34 per cento) presentavano almeno un ulteriore test cognitivo compromesso all'interno di un dominio già intaccato al basale, e solo 1 (2 per cento) paziente ha soddisfatto il criterio meno selettivo, ovvero la presenza di almeno due ulteriori test cognitivi ai limiti. La distribuzione dei pazienti all'interno dell'algoritmo diagnostico è mostrata nella **figura 2**.

Nella **tabella 3** sono mostrati i confronti tra i gruppi diagnostici longitudinali rispetto alle caratteristiche valutate al basale. Mentre non vi sono differenze in termini di caratteristiche demografiche, i pazienti che sono andati incontro a una diagnosi di DNC maggiore avevano dei punteggi significativamente più bassi, sia in termini di efficienza cognitiva globale che di livello di autonomia strumentale, già alla valutazione di ingresso nello studio.

Per quanto riguarda l'associazione tra i sottotipi di MCI classificati al basale e i gruppi diagnostici longitudinali **(Tabella 3)**, complessivamente i pazienti con MCI a singolo dominio hanno una maggior probabilità di ritornare verso la normalità rispetto ai pazienti con MCI multi-dominio (39 vs. 2,5 per cento), tra il 50 e il 70 per cento dei pazienti tende a rimanere MCI stabile, e nessuno è andato incontro alla diagnosi di DNC maggiore. Per quanto riguarda gli MCI a multiplo dominio, la maggior parte dei pazienti non-amnestici è rimasta MCI (72 per cento), mentre il sottogruppo degli amnestici presenta la proporzione più alta di diagnosi di DNC maggiore (40 per cento) rispetto a tutti gli altri.

TABELLA 3 **Confronti tra i gruppi diagnostici longitudinali rispetto alle caratteristiche basali**

			NORMALI	MCI STABILI	DNC MAGGIORE	
	Caratteristiche basali	**Range di punteggio**	**N=10**	**N=84**	**N=44**	**P**
	Età, in anni	-	73,8±9	74,2±6,5	75,1±6,9	0,478*
	Anni di scolarità	-	8,6±2	7,8±4,1	7,5±4,2	0,248*
	Sesso (maschi)	-	4 (40%)	48 (57%)	26 (59%)	0,537#
Efficienza cognitiva	Mini Mental State Examination	0-30	29,1±0,8	27,8±2,4	26,3±3	0,002*
	Montreal Cognitive Assessment	0-30	25,8±2,5	21,8±4,3	20,5±5	0,002*
Autonomia	Instrumental Activities of Daily Living (item compromessi)	0-8	0,1±0,3	0,8±1,5	0,9±1,3	0,014*
Sottotipi MCI	Amnestico a singolo dominio	-	4 (50%)	4 (50%)	0 (0%)	0,001#
	Amnestico a multiplo dominio	-	1 (1%)	60 (59%)	41 (40%)	
	Non amnestico a singolo dominio	-	3 (30%)	7 (70%)	0 (0%)	
	Non amnestico a multiplo dominio	-	2 (11%)	13 (72%)	3 (17%)	

Note: *test non parametrico di Kruskal-Wallis per campioni indipendenti; #test del chi quadro.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

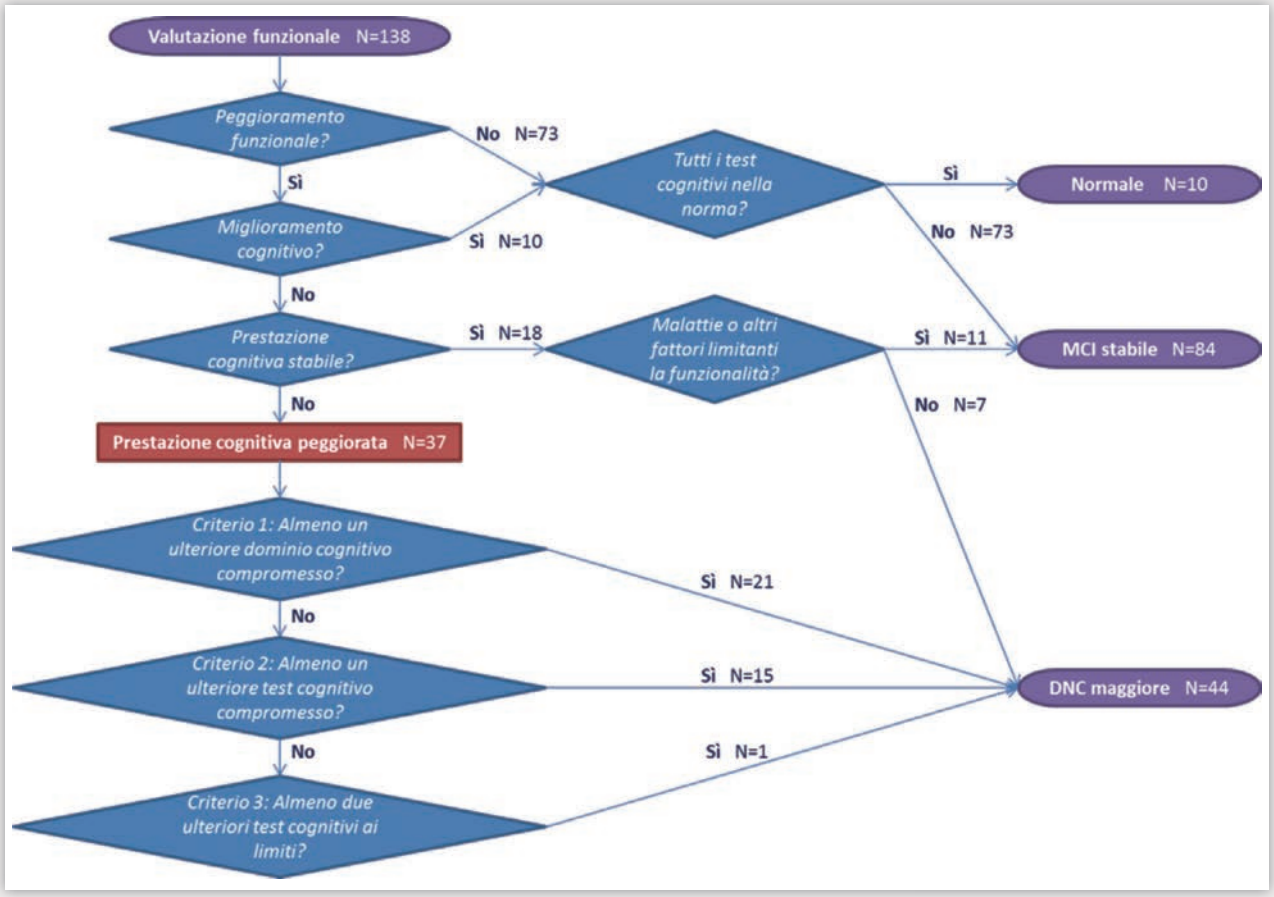
Abbiamo proposto una procedura di operazionalizzazione dei criteri DSM-5 per la diagnosi di transizione a DNC maggiore in uno studio longitudinale. Questi criteri richiedono un declino cognitivo significativo (prestazione a una valutazione testistica inferiore di almeno 2 deviazioni standard o sotto il 3° percentile rispetto alla norma) rispetto a un livello precedente di prestazione in almeno un dominio cognitivo. Solitamente, l'utilizzo di questi criteri avviene in modo trasversale, ed è basato o sulla distanza psicometrica tra i dati normativi e la prestazione del paziente misurata in un unico momento temporale, oppure su un cambiamento rispetto al passato che viene presunto o riferito, e non su una valutazione obiettiva delle variazioni della prestazione del paziente stesso ai medesimi test somministrati in due diversi momenti temporali.

A nostra conoscenza, solo una ricerca precedente ha proposto un'applicazione dei criteri DSM-5 per il DNC maggiore in uno studio su popolazione includendo, insieme alla valutazione trasversale del declino, anche una valutazione del decremento medio nel tempo della prestazione ai test cognitivi [11]. Nella nostra operazionalizzazione, la transizione al DNC maggiore è stata interamente basata sulle variazioni cognitive e funzionali rispetto alla valutazione iniziale, e nel far questo abbiamo definito delle soglie psicometriche gerarchicamente ordinate che potessero rappresentare una variazione clinicamente significativa.

Nel nostro studio, entrambi i criteri cognitivi 1 e 2 prevedono un ulteriore test cognitivo alterato, che sia in un dominio cognitivo nuovo o già compromesso, e rappresentano una operazionalizzazione dei criteri del DSM-5 basata su una definizione di declino nella prestazione al medesimo test di almeno 2 deviazioni standard o del 3° percentile al di sotto della norma. L'82 per cento dei pazienti che arriva alla diagnosi di DNC maggiore soddisfa uno di questi due criteri, e la maggior parte presenta un declino in un nuovo dominio cognitivo. L'aggiunta di un criterio meno stringente (almeno altri 2 test ai limiti della norma) porta alla diagnosi di DNC maggiore in un solo paziente, e la sua applicazione non sembra essere clinicamente significativa.

La nostra ricerca è in linea con gli approcci emergenti che propongono dei criteri neuropsicologici statisticamente determinati per giungere a una definizione operativa del deficit cognitivo. Come mostrato da studi precedenti, l'utilizzo di un metodo neuropsicologico per guidare il processo di decisione diagnostico fornisce una caratterizzazione più accurata rispetto ai criteri convenzionali basati sul giudizio clinico e su test di screening dell'efficienza cognitiva globale [12].

FIGURA 2. DISTRIBUZIONE DELLE DIAGNOSI FINALI DEI PAZIENTI ATTRAVERSO L'ALGORITMO DIAGNOSTICO



Il nostro approccio basato su un algoritmo diagnostico statistico risponde alla necessità di utilizzare una valutazione neuropsicologica estesa e multidominio, e di incorporare le informazioni relative allo stato funzionale all'interno del processo di decisione. Diversamente dai precedenti approcci statisticamente determinati, l'algoritmo diagnostico proposto per il DNC maggiore è centrato sulla definizione di soglie psicometriche clinicamente significative di variazione da un livello precedente di prestazione obiettiva, ed è stato concepito in modo gerarchico dando importanza primariamente al numero di domini cognitivi compromessi, e in seconda battuta al grado di deviazione della prestazione ai test rispetto ai dati normativi. Dato che la distinzione tra DNC lieve e maggiore dipende dal livello di conservazione dell'autonomia funzionale, solo i pazienti con un peggioramento funzionale e un esito cognitivo stabile o peggiorato hanno ricevuto diagnosi di DNC maggiore, mentre un peggioramento cognitivo in assenza di declino funzionale non è stato considerato condizione sufficiente. Al contrario, in caso di un esito cognitivo stabile nel tempo e un peggioramento funzionale, prima di assegnare la diagnosi di DNC maggiore è stata esclusa la presenza di altre patologie o limitazioni fisiche determinanti lo stato funzionale. In questi soggetti, il declino funzionale è stato considerato come un indicatore della perdita della capacità di utilizzare strategie di compensazione nelle attività quotidiane potenzialmente determinata o da un peggioramento cognitivo sotto soglia o dal fallimento di fattori protettivi come ad esempio la riserva cognitiva. Questi pazienti potrebbero quindi rappresentare una categoria di confine lungo il continuum che va dal DNC lieve a maggiore, nella quale il peggioramento funzionale potrebbe essere considerato un criterio diagnostico autonomo laddove un deterioramento cognitivo di grado severo sia già evidente e ogni altra causa di declino funzionale possa essere esclusa.
Nella nostra coorte circa un terzo dei pazienti con MCI e patologia dei piccoli vasi cerebrali progredisce a un DNC maggiore dopo 2 anni, e pochi risultano invece ritornare a uno stato cognitivo di normalità. Nei pochi studi che hanno valutato la storia naturale dei pazienti con MCI e SVD, si riscontra una certa variabilità nei tassi di conversione da MCI a demenza, andando da circa il 15 al 50 per cento. Questa variabilità potrebbe probabilmente essere spiegata da vari fattori, come ad esempio la durata del follow-up e i criteri diagnostici utilizza-

ti. Il tasso di conversione emerso dal nostro studio è comunque in linea con quanto riscontrato in altri studi di durata simile [13-15]. I nostri risultati mostrano inoltre che i pazienti con MCI multi-dominio, particolarmente di tipo amnestico, hanno maggiore probabilità di andare incontro alla diagnosi di DNC maggiore rispetto ai pazienti con MCI a singolo dominio, che viceversa hanno una progressione meno prevedibile, con la proporzione più alta di regressioni verso la normalità e nessuna diagnosi di DNC maggiore. Queste evidenze sono in linea con la letteratura, e sembrano confermare l'ipotesi che il MCI multi-dominio possa rappresentare uno stadio più avanzato di malattia, mentre il MCI singolo dominio potrebbe corrispondere a una categoria eterogenea che include sia pazienti in fase precoce di malattia, sia individui cognitivamente normali che ricevono una diagnosi errata dovuta alla variabilità fisiologica delle prestazioni ai test cognitivi [16, 17].

L'ipotesi che diversi sottotipi di MCI sottendano varie eziologie e quindi siano utili nel predire tipi specifici di demenza ha implicazioni importanti in termini di strategie preventive e terapeutiche, e i nostri risultati sono in linea con l'ipotesi che il MCI su base cerebrovascolare sia primariamente associato a un profilo di declino multi-dominio [18].

Il nostro studio presenta ovviamente delle limitazioni che attengono primariamente a: 1) la possibilità che condizioni cliniche sconosciute o non diagnosticate possano aver influenzato la riduzione di autonomia in alcuni dei pazienti cognitivamente stabili; 2) la scarsa numerosità di pazienti nel gruppo di MCI singolo dominio che richiede cautela nell'interpretazione dei risultati; 3) la mancanza di test di memoria basati sulla distinzione tra disturbo puramente amnesico ippocampale o disesecutivo strategico; 4) la moderata validità ecologica dei test neuropsicologici nel determinare se la ridotta autonomia sia causata dai disturbi cognitivi; 5) la mancanza di marcatori avanzati di neuroimmagini o biologici per l'identificazione eziologica dei DNC, cosa che tuttavia riflette la situazione tipica della pratica clinica.

Un altro aspetto rilevante concerne l'usuale scarsa disponibilità, nella pratica clinica, di numerose valutazioni nel tempo del medesimo paziente mediante gli stessi test cognitivi, e questo può ridurre la fattibilità dell'approccio proposto su ampia scala. Tuttavia, questo studio è finalizzato a proporre una procedura decisionale per la diagnosi di DNC maggiore basata su soglie psicometriche ben definite, e questo approccio può risultare di particolare utilità in quegli ambiti della ricerca e della clinica in cui i pazienti vengono sottoposti a più valutazioni cognitive e funzionali nel tempo.

BIBLIOGRAFIA

1. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B et al. *Vascular cognitive impairment*. Lancet Neurol 2003; 2: 89-98.
2. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J et al. *Diagnostic Criteria for Vascular Cognitive Disorders: A VASCOG Statement*. Alzheimer Dis Assoc Disord 2014; 28: 206-18.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. ed 5. Arlington VA, American Psychiatric Publishing, 2013.
4. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M et al. *Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment*. J Intern Med 2004; 256: 240-6.
5. Poggesi A, Salvadori E, Pantoni L et al. *Risk and Determinants of Dementia in Patients with Mild Cognitive Impairment and Brain Subcortical Vascular Changes: A Study of Clinical, Neuroimaging, and Biological Markers - The VMCI-Tuscany Study: Rationale, Design, and Methodology*. Int J Alzheimers Dis 2012; DOI: 10.1155/2012/608013.
6. Salvadori E, Poggesi A, Valenti R et al. *Operationalizing MCI criteria in small vessel disease: the VMCI-Tuscany Study*. Alzheimers Dement 2016; 12: 407-418.
7. Pantoni L, Basile AM, Pracucci G et al. *Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability - the LADIS study: rationale, design and methodology*. Neuroepidem 2005; 24: 51-62.
8. Salvadori E, Poggesi A, Pracucci G et al. *Development and psychometric properties of a neuropsychological battery for mild cognitive impairment with small vessel disease: the VMCI-Tuscany Study*. J Alzheimers Dis 2015; 43: 1313-23.
9. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW et al. *Studies of illness in the aged*. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. JAMA 1963; 185: 914-9.
10. Lawton MP, Brody EM. *Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living*. Gerontologist 1969; 9: 179-86.
11. Eramudugolla R, Mortby ME, Sachdev P et al. *Evaluation of a research diagnostic algorithm for DSM-5 neurocognitive disorders in a population-based cohort of older adults*. Alzheimers Res Ther 2017; 9: 15.
12. Bondi MW, Smith GE. *Mild cognitive impairment: a concept and diagnostic entity in need of input from neuropsychology*. J Int Neuropsychol Soc 2014; 20: 129-34.
13. Luis CA, Barker WW, Loewenstein DA et al. *Conversion to dementia among two groups with cognitive impairment*. A preliminary report. Dement Geriatr Cogn Disord 2004; 18: 307-13.
14. Clerici F, Caracciolo B, Cova I et al. *Does vascular burden contribute to the progression of mild cognitive impairment to dementia? Dement Geriatr Cogn Disord 2012; 34: 235-43*.
15. Kim S, Choi SH, Lee YM et al. *Periventricular white matter hyperintensities and the risk of dementia: a CREDOS study*. Int Psychogeriatr 2015; 27: 2069-77.
16. Sachdev PS, Lipnicki DM, Crawford J et al. *Risk profiles of subtypes of mild cognitive impairment: the sydney memory and ageing study*. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 24-33.
17. Roberts R, Knopman DS. *Classification and epidemiology of MCI*. Clin Geriatr Med 2013; 29: 753-72.
18. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M et al. *Mild cognitive impairment*. Lancet 2006; 367: 1262-70.

Dal 2013
puoi trovare
LA NEUROLOGIA ITALIANA
anche on line

Nelle prossime settimane la rivista sarà disponibile in Internet all'indirizzo

www.neurologiaitaliana.it

I nostri lettori vi troveranno

- L'archivio storico della rivista
- Video-interviste con le Novità dei principali congressi di Neurologia
- Notizie dalle riviste internazionali, Linee Guida e Consensus in originale
- L'attività delle principali Associazioni di pazienti

Per accedere al sito de
La Neurologia Italiana

Registrati su

www.medicoepaziente.it
www.neurologiaitaliana.it

ENCEFALOMIELITE AUTOIMMUNE CRONICA

Nanovescicole da cellule staminali mesenchimali di tessuto adiposo migliorano la patogenesi, inibendo il traffico di linfociti T

A cura di **Alessia Farinazzo[1], Stefano Angiari[2], Ermanna Turano[1], Eduardo Bistaffa[1], Silvia Dusi[2], Serena Ruggieri[2], Roberta Bonafede[1], Raffaella Mariotti[1], Gabriella Constantin[2], Bruno Bonetti[1,3]**

1. Dipartimento di Scienze neurologiche, biomediche e del movimento, Università di Verona;
2. Dipartimento di Medicina, Sezione di patologia generale, Università di Verona;
3. Unità operativa di Neurologia, Azienda ospedaliera universitaria integrata di Verona

Le terapie basate sulle **cellule staminali rappresentano una promettente strategia per il trattamento delle malattie neurologiche**. In un precedente studio abbiamo dimostrato che le cellule staminali adipose (ASC) migliorano l'encefalomielite autoimmune sperimentale (EAS). Recenti evidenze indicano che la maggior parte degli effetti paracrini delle ASC è mediata da vescicole extracellulari, micro- e nanovescicole (MV e NV). In questo lavoro mostriamo che la somministrazione preventiva di NV isolate da ASC (ASC-NV) prima dell'insorgenza della malattia riduce significativamente la gravità dell'EAS e diminuisce l'infiammazione e la demielinizzazione del midollo spinale.
Al contrario, il trattamento terapeutico non porta miglioramenti. Si è osservato che le ASC-NV inibiscono marginalmente l'attivazione delle cellule T, mentre sono in grado di inibire l'adesione integrina-dipendente delle cellule T encefalitogeniche in vitro. Esperimenti di microscopia intravitale hanno mostrato che le cellule T encefalitogeniche trattate con ASC-NV provocano una riduzione del "rolling" e dell'adesione nei vasi del midollo spinale rispetto alle cellule non trattate.
I nostri risultati indicano che le ASC-NV migliorano la patogenesi dell'EAS principalmente inibendo l'extravasazione delle cellule T nel SNC infiammato. Ciò suggerisce che la somministrazione delle NV, può rappresentare un **nuovo e sicuro approccio terapeutico nelle malattie neuroinfiammatorie**.

La sclerosi multipla (SM) e il suo modello sperimentale animale, l'encefalomielite autoimmune sperimentale (EAS), sono disturbi immuno-mediati del sistema nervoso centrale (SNC), caratterizzati da infiammazione, demielinizzazione e degenerazione assonale. I dati preclinici ottenuti nell'EAS mostrano che le terapie basate sulle cellule staminali adulte contribuiscono alla prevenzione e/o alla riparazione del danno del SNC.

RAZIONALE DELLO STUDIO

Le cellule staminali mesenchimali (MSC) sono cellule progenitrici stromali derivate da diversi tessuti che rappresentano un promettente strumento terapeutico per la cura di malattie infiammatorie autoimmuni grazie al loro effetto immuno-modulatore e alla capacità neuroprotettiva (1, 2). In particolare, le cellule staminali mesenchimali derivate da tessuto adiposo (ASC) hanno il vantaggio di essere facilmente isolate e il loro utilizzo nel modello sperimentale dell'EAS ha portato a un miglioramento clinico quando somministrate dopo la stabilizzazione della malattia (3). Le MSC iniettate possono integrarsi stabil-

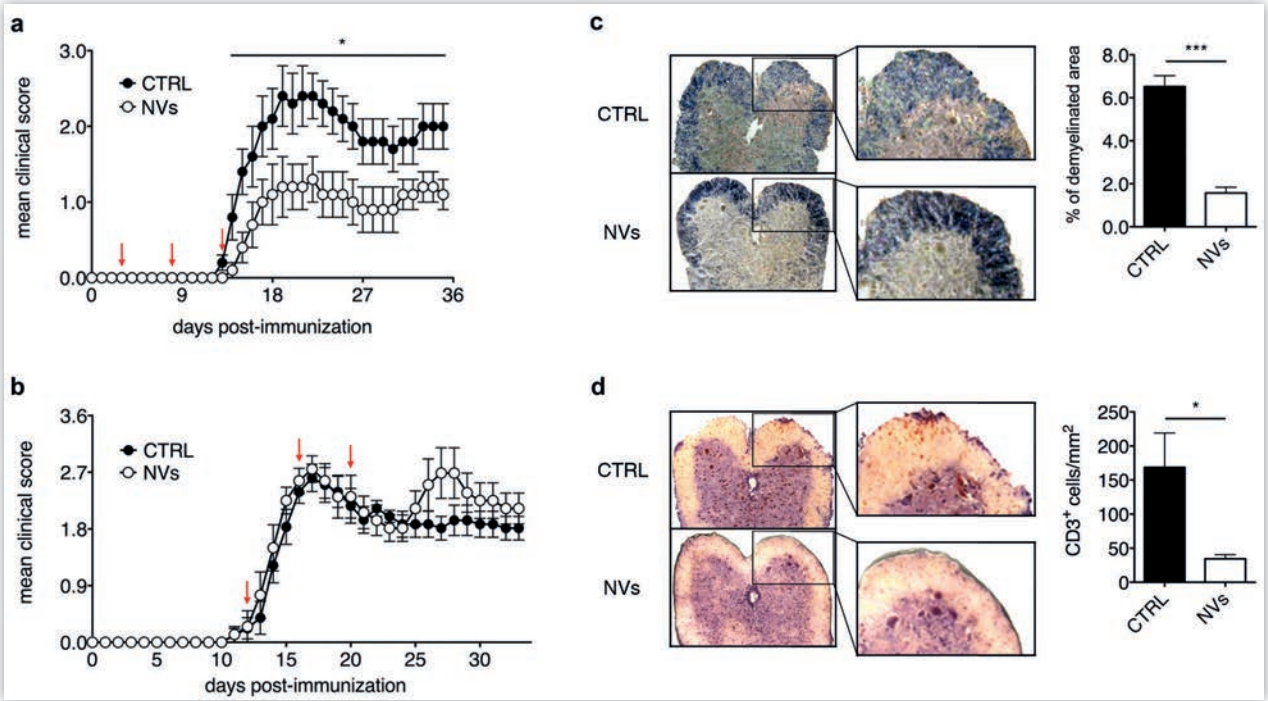


FIGURA 1. La somministrazione preventiva di ASC-NV migliora il decorso dell'EAE
(a) I topi immunizzati con MOG_{35-55} sono stati trattati con PBS (CTRL) o ASC-NV a 3, 8 e 13 dpi. Le ASC-NV hanno significativamente inibito il punteggio clinico medio e lo sviluppo cronico di EAE, rispetto alla condizione CTRL. **(b)** I topi immunizzati con MOG_{35-55} sono stati trattati con PBS (CTRL) o ASC-NV a 12, 16 e 20 dpi. Le ASC-NV non hanno avuto alcun impatto sullo sviluppo di EAE quando iniettate dopo l'insorgenza della malattia. **(c)** La colorazione di Woelcke dei midolli spinali lombari ha mostrato una riduzione della demielinizzazione nei topi trattati con ASC-NV rispetto ai controlli. **(d)** L'immunoistochimica per linfociti T $CD3^+$ su sezioni seriali ha mostrato un numero ridotto di cellule T $CD3^+$ infiltranti nelle lesioni EAE di topi trattati con ASC-NV, rispetto ai controlli.

mente per periodi di tempo prolungati in organi bersaglio e con possibili effetti collaterali che potrebbero limitarne l'utilizzo terapeutico. Tuttavia la recente letteratura indica che le MSC esercitano la loro azione producendo fattori solubili che modificano il microambiente. Questa azione paracrina fornisce la base per un'attraente terapia non cellulare per i disturbi autoimmuni. Tra questi fattori, un ruolo importante rivestono le vescicole extracellulari tra cui nanovescicole (NV) e microvescicole che sono oggetto di numerosi studi (4, 5). Le NV sono vescicole del diametro di 40-100 nm secrete in seguito alla fusione di endosomi multivescicolari con la membrana plasmatica. Esse fungono da cargo di informazioni per le altre cellule e sono in grado di modularne le funzioni (6).
Il presente studio mostra che la somministrazione preventiva di NV isolate da ASC (ASC-NV) migliora il decorso clinico del modello cronico dell'EAS inibendo il traffico e l'adesione delle cellule T nel SNC con conseguente riduzione dell'infiammazione, dell'attivazione microgliale e del processo di demielinizzazione. I nostri dati suggeriscono che le ASC-NV potrebbero rappresentare un nuovo approccio terapeutico per le malattie neurologiche autoimmuni, inclusa la SM.

Materiali e metodi

Le NV sono state isolate dal terreno di coltura di ASC murine, raccolto, filtrato e sottoposto a diversi cicli di centrifuga e ultracentrifuga (5).
Il modello EAS cronico è stato indotto in topi C57Bl/6 di 6-8 settimane tramite i.s. con MOG_{35-55} (3). I topi sono stati iniettati i.v. con NV a 3, 8 e 13 dpi (protocollo preventivo) oppure a 12, 16 e 20 dpi (protocollo terapeutico). I topi di controllo hanno ricevuto solo PBS. Il punteggio clinico è stato registrato in cieco. La valutazione istologica della demielinizzazione del midollo spinale è stata effettuata tramite colorazione di Woelcke e la determinazione degli infiltrati infiammatori tramite colorazione con ematossilina ed eosina. Per l'immunoistochimica, sono stati utilizzati anticorpi anti-CD3 (per le cellule T) e anti-Iba-1 (per monociti-macrofagi).
Le cellule T $CD4^+$ specifiche per la MOG sono state ottenute da linfonodi e milza dei topi transgenici 2D2-TCR incubati con il peptide MOG_{35-55} in presenza di splenociti irradiati. Per valutare la proliferazione delle cellule T in vivo, le cellule da linfonodo e milza di topi naïve 2D2-TCR sono state marcate e infuse in topi EAS. La proliferazione di cellule T $CD4^+$ è stata determinata

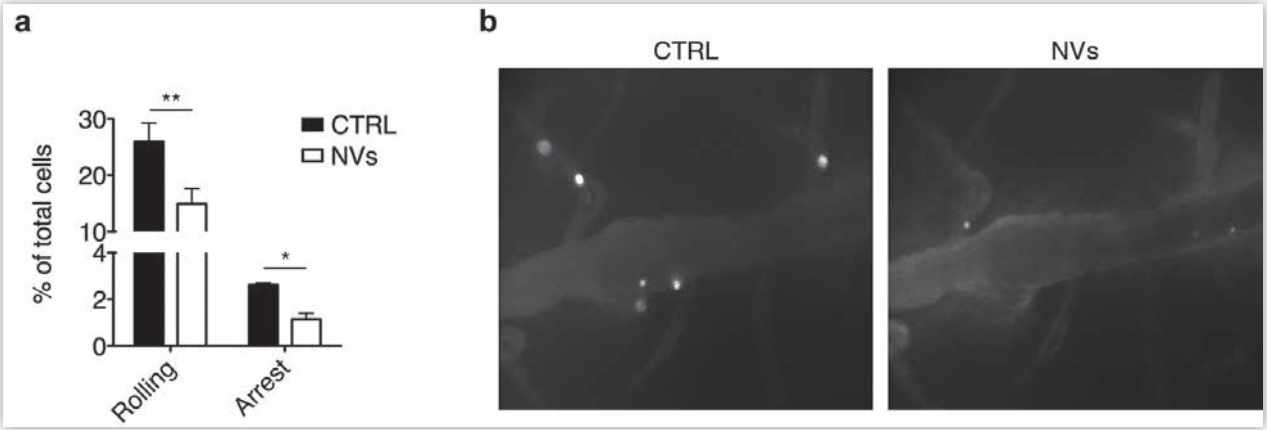


FIGURA 2. Le ASC-NV bloccano l'adesione delle cellule T attivate in vivo nei vasi piali infiammati del midollo spinale in esperimenti di microscopia intravitale
Gli splenociti attivati da MOG_{35-55} da topi 2D2-TCR sono stati trattati con PBS (CTRL) o ASC-NV. Le cellule sono iniettate nei topi riceventi EAE al picco della malattia. **(a)** Il pretrattamento con ASC-NV ha fortemente ridotto l'adesione delle cellule T attivate nelle venule del midollo spinale, rispetto alle cellule di controllo. **(b)** Immagini rappresentative di venule piali del midollo spinale acquisite durante esperimenti di microscopia intravitale. Si noti il numero ridotto di cellule adese trattate con NV rispetto alle cellule di controllo (Le cellule sono i punti bianchi all'interno delle venule).

mediante citometria a flusso. La proliferazione delle cellule N9 microgliali è stata valutata dopo trattamento con diverse concentrazioni di ASC-NV tramite kit commerciale per BrdU.
Le cellule T specifiche per MOG sono state trattate con NV e lasciate aderire su ICAM-1 o VCAM-1. La chemochina CXCL12 è stata aggiunta per valutare l'adesione indotta dalle chemochine.
Topi EAS al picco di malattia sono stati sottoposti a chirurgia per la microscopia intravitale sulla colonna lombare. I vasi dorsali del midollo spinale sono stati visualizzati da i.v. di destrano fluorescente. Le cellule T specifiche per MOG_{35-55} sono state incubate con PBS o ASC-NV, marcate e iniettate i.v. nei topi.

Risultati

I topi trattati con ASC-NV prima dell'inizio della malattia hanno mostrato una drastica riduzione del punteggio clinico medio **(Figura 1a)** rispetto agli animali di controllo. Inoltre, lo studio neuropatologico ha evidenziato una significativa riduzione delle aree di demielinizzazione e del numero di cellule T CD3+ infiltranti il SNC al picco della malattia **(Figure 1c-d)**. A differenza delle ASC genitoriali, il trattamento con ASC-NV dopo l'insorgenza della malattia non ha modificato il decorso clinico dell'EAS **(Figura 1b)**. Questi dati dimostrano che le ASC-NV prevengono lo sviluppo cronico di EAS limitando l'infiltrazione delle cellule immunitarie e l'infiammazione del SNC, mentre non hanno avuto alcun effetto una volta che le cellule infiammatorie sono già entrate nel SNC.
Per studiare i meccanismi responsabili dell'effetto benefico osservato dopo il trattamento con ASC-NV, abbiamo valutato l'effetto delle ASC-NV sulle cellule potenzialmente implicate nel processo autoimmune. Le ASC-NV hanno mostrato una riduzione della proliferazione e dell'attivazione della microglia in vitro sulle cellule N9 e una parallela significativa riduzione di cellule Iba-1$^+$ nel midollo spinale di topi EAS trattati con le ASC-NV. Diversamente da quanto osservato con le ASC, le ASC-NV riducono solo marginalmente l'attivazione dei linfociti T CD4$^+$. L'osservazione che le ASC-NV riducono significativamente il numero di linfociti T infiltrati nelle lesioni EAS ci ha spinto a studiare il loro effetto sul meccanismo dei linfociti T attivati. Il trattamento con ASC-NV ha fortemente inibito la rapida adesione innescata dalla chemochina CXCL12 suggerendo che le ASC-NV interferiscono selettivamente con il signaling richiesto per l'attivazione dell'integrina e con lo stato di affinità dell'integrina indotto dalle chemochine nei linfociti T attivati. A conferma di ciò, abbiamo eseguito esperimenti di microscopia intravitale nel midollo spinale infiammato dei topi EAS al picco della malattia con cellule T encefalitogeniche pretrattate con ASC-NV, testandone la loro capacità di adesione tramite microscopia intravitale. Al picco di malattia le cellule di controllo interagivano in modo efficiente con l'endotelio nelle venule piali del midollo spinale, mentre il pretrattamento delle cellule T con ASC-NV ha fortemente ridotto la capacità di rotolare e aderire saldamente ai vasi del midollo spinale **(Figure 2a-b)**. Questi dati confermano i risultati in vitro e gli studi neuropatologici, suggerendo che le ASC-NV inibiscono lo sviluppo della malattia in parte bloccando l'adesione delle cellule immunitarie nelle venule del midollo spinale.

Discussione

L'utilizzo di cellule staminali è uno

degli approcci più promettenti per il trattamento delle malattie autoimmuni del SNC grazie ai loro effetti immunomodulatori e neurorigenerativi. Tuttavia dopo essere state iniettate sistemicamente e stabilmente integrate nell'organismo possono portare conseguenze imprevedibili. Recenti evidenze scientifiche suggeriscono che la maggior parte degli effetti biologici mediati dalle cellule staminali siano dovuti a meccanismi paracrini (4-6).

Nel presente lavoro, abbiamo dimostrato che le ASC-NV rappresentano un approccio sicuro ed efficiente per il trattamento dell'EAS cronica, evitando la somministrazione di cellule parentali. Tale strategia potrebbe rappresentare un trattamento facilmente trasferibile sugli esseri umani mediante una più sicura somministrazione sistemica. A sostegno di una potenziale applicazione delle NV nell'uomo con malattie neurologiche, abbiamo recentemente dimostrato che le NV (così come le MV) sono in grado di esercitare effetti neuroprotettivi e neurorigenerativi in vitro (5). In questo lavoro mostriamo che le ASC-NV hanno inoltre, un significativo effetto benefico in vivo. Quando somministrate in fase preclinica nel modello dell'EAS si è osservato un miglioramento del punteggio clinico e una forte riduzione dell'infiammazione del midollo spinale e della demielinizzazione. Tuttavia non sono stati rilevati cambiamenti significativi quando le ASC-NV sono state iniettate dopo l'insorgenza della malattia.

Nei nostri esperimenti con le NV abbiamo cercato di riprodurre l'impostazione sperimentale precedentemente utilizzata con il trattamento delle ASC nel modello EAS. Il confronto dei risultati indica che i meccanismi responsabili degli effetti benefici esercitati dai due trattamenti sono diversi. Infatti, l'iniezione delle ASC prima dell'inizio clinico di malattia ha indotto una forte inibizione dose-dipendente della proliferazione dei linfociti T e un cambiamento del fenotipo da Th1 a Th2 (3), mentre le ASC-NV influenzano solo marginalmente l'attivazione delle cellule T.

Poiché le NV si sono dimostrate essere meno efficienti nell'inibire l'attivazione delle cellule T autoreattive rispetto alle cellule parentali abbiamo pensato di valutare i meccanismi alternativi responsabili della riduzione delle cellule T nel SNC infiammato, concentrandoci sull'interazione leucocita-endotelio. Il trattamento con ASC-NV ha inibito in vitro l'adesione indotta dalle chemochine di cellule T attivate ai ligandi di integrina e la microscopia intravitale ha mostrato che le cellule T encefalitogeniche trattate con ASC-NV mostravano una significativa riduzione dell'adesione nei vasi infiammati del SNC, suggerendo un effetto inibitorio delle NV sull'adesione delle cellule T in vivo. Questo nuovo meccanismo d'azione può aiutare a spiegare la significativa riduzione delle cellule T infiltranti nelle lesioni EAS in assenza di un forte effetto anti-proliferativo.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

In conclusione, i nostri risultati mostrano che le ASC-NV, somministrate durante le prime fasi della malattia, inducono un effetto benefico nell'EAS cronica attraverso l'inibizione del traffico dei linfociti T attivati nel SNC infiammato, suggerendo che le ASC-NV possano rappresentare uno strumento prezioso per la terapia a base di cellule staminali nelle malattie infiammatorie croniche del SNC.

BIBLIOGRAFIA

1. Pluchino S et al. *Neurosphere-derived multipotent precursors promote long-lasting neuroprotection by an immunomodulatory mechanism*. Nature 2005; 436: 266-71.
2. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. *Mesenchymal stem cells in health and disease*. Nat Rev Immunol 2008; 8: 726-36.
3. Constantin G et al. *Adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate chronic experimental autoimmune encephalomyelitis*. Stem Cells 2009; 27: 2624-35.
4. Camussi G, Deregibus MC, Bruno S, Cantaluppi V, Biancone L. *Exosomes/microvesicles as a mechanism of cell-to-cell communication*. Kidney Int 2010; 78: 838-48.
5. Farinazzo A et al. *Murine adipose-derived mesenchymal stromal cell vesicles: in vitro clues for neuroprotective and neuroregenerative approaches*. Cytotherapy 2015; 17: 571-8.
6. Mathivanan S, Ji H, Simpson RJ. *Exosomes: Extracellular organelles important in intercellular communication*. J Proteomics 2010; 73: 1907-20.

LA GESTIONE delle TERAPIE FARMACOLOGICHE nel PAZIENTE con SLA

A cura di **Giuliana Capece, Luca Diamanti, Mauro Ceroni, Luisa Gervasio**
Istituto Nazionale Neurologico Fondazione Mondino, Pavia

Nei pazienti affetti da SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA, la presenza di disfagia può compromettere significativamente l'aderenza terapeutica. La disponibilità di formulazioni alternative alle compresse permette di migliorare la gestione della terapia

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una patologia neurodegenerativa che colpisce i motoneuroni centrali e periferici. Nel 90 per cento dei casi la patologia è sporadica, mentre nel 10 per cento è familiare. L'eziologia è ancora ignota, sebbene si sia arricchita la conoscenza dei geni che correlano con lo sviluppo della malattia familiare. Il quadro clinico comprende spasticità, iperreflessia, ipostenia, crampi, fascicolazioni e atrofia muscolare. Il decorso è caratterizzato da una progressiva compromissione della muscolatura volontaria fino all'exitus, che nella maggior parte dei casi è causato da un'insufficienza respiratoria [1].

IMPATTO DELLA DISFAGIA NELLA SLA

La presentazione clinica della SLA è molto eterogenea. Il 20 per cento dei pazienti esordisce con una paralisi bulbare progressiva (PBP). La compromissione dei muscoli bulbari causa disartria, fascicolazioni della lingua e difficoltà nella deglutizione. Pur essendo preponderante nei pazienti con un esordio PBP, nel corso della malattia quasi tutti i pazienti presentano disfagia **(Tabella 1)** [2,3].

La disfagia può essere causata dal coinvolgimento sia del motoneurone centrale nel contesto di una paralisi pseudobulbare sia di quello periferico nel contesto di una paralisi bulbare. Nel primo caso, prevale un quadro di spasticità del muscolo cricofaringeo: lo spasmo o la chiusura precoce dello sfintere esofageo superiore impediscono il passaggio del bolo e lo deviano verso la laringe. Nel secondo caso, l'ipotonia della muscolatura linguale compromette la formazione del bolo e il passaggio dei liquidi, l'ipotonia del palato molle determina la risalita di liquidi e cibi solidi nelle vie nasali e l'ipotonia della muscolatura faringea ne ostacola la progressione in esofago [4,5].

La disfagia ha delle importanti conseguenze sulla qualità di vita del paziente, perché i pasti diventano insostenibilmente lunghi e gravati dall'ansia della tosse e dell'inalazione. Ha effetti sulla sopravvivenza, perché causa malnutrizione. In più aumenta il rischio di polmonite ab ingestis [6,7].

Nel paziente con SLA quindi i meccanismi fisiopatologici della disfagia sono diversi. Questa eterogeneità complica la gestione del paziente, rendendo difficile l'individuazione di approcci terapeutici universalmente validi. Un esempio è la risposta all'iniezione della tossina botulinica di tipo A (BoTox-A) nel muscolo cricofaringeo, indicata per il trattamento della distonia. Essa porta beneficio quando viene utilizzata nel paziente disfagico con iperattività dello sfintere esofageo superiore, ma non nel paziente in cui è presente anche una compromissione del motoneurone periferico. È quindi evidente che l'efficacia del trattamento dipende da un'accurata selezione dei pazienti in virtù del meccanismo fisiopatologico della disfagia [8,9].

Nel paziente con SLA la disfagia ha un andamento peggiorativo.

Nelle prime fasi è importante adottare strategie volte a preservare le capacità di deglutizione residue: mantenere una posizione corretta ed evitare distrazioni durante i pasti, adottare posture di

TABELLA 1 LA DISFAGIA: PROBLEMA CRITICO PER I PAZIENTI CON SLA

Le comorbilità associate sono:

- **Disidratazione, malnutrizione e/o microaspirazioni che possono causare polmonite e risultare mortali** [12]
- **Aumento fino a 7 volte della mortalità** [13]

La sottodiagnosi è comune e la rilevazione di microaspirazioni alla videofluoroscopia in pazienti con SLA che inizialmente non riferiscono nessun sintomo di disfagia è frequente [14]

compenso, modificare la consistenza dei cibi, mangiare poco e spesso. Quando i pasti diventano eccessivamente lunghi e le inalazioni frequenti, si può ricorrere alla nutrizione enterale: la gastrostomia endoscopica percutanea (PEG), la digiunostomia percutanea endoscopica (PIJ) e la gastrostomia percutanea radiologica (RIG).

La nutrizione enterale deve essere adottata quando il paziente ha ancora una capacità respiratoria adeguata per minimizzare i rischi della procedura. Le complicazioni più frequenti della PEG e della PIJ sono infezioni cutanee locali, reflusso e ulcere gastriche, ma nel complesso la nutrizione enterale è una pratica sicura [5].

Mazzini e colleghi hanno valutato gli effetti della PEG su pazienti affetti da SLA con esordio bulbare. La PEG sul lungo periodo diminuisce la mortalità e garantisce il mantenimento di un adeguato peso corporeo. Migliora l'integrazione del paziente nel contesto familiare e sociale. Inoltre la PEG viene accettata dal paziente con più facilità rispetto al sondino nasogastrico [10].

LA GESTIONE DELLA TERAPIA ORALE NEI PAZIENTI DISFAGICI

A oggi la modalità preferita di somministrazione dei farmaci è quella orale. Le forme farmaceutiche solide orali (SODF) comprendono compresse e capsule. I vantaggi di queste forme di somministrazione sono la semplicità dei metodi di preparazione e confezionamento, la stabilità del prodotto, la facilità di somministrazione e l'accuratezza di dosaggio. Uno dei fattori che influenza la funzionalità del farmaco è la scelta degli eccipienti, in base ai quali le SODF vengono classificate in convenzionali e a rilascio modificato. Nel primo caso la dissoluzione del farmaco dipende dalle sue proprietà intrinseche di solubilità. Nel secondo caso invece il tipo di formulazione modula il rilascio del principio attivo e quindi il relativo andamento dei livelli ematici [11].

Le SODF devono essere deglutite intatte, perché solo attraverso la corretta assunzione possono andare incontro a disintegrazione, dissoluzione e rilascio del contenuto nel lume gastrointestinale [12].

Yamamoto e colleghi hanno dimostrato sperimentalmente che le caratteristiche fisiche del farmaco (il numero, la dimensione e il rivestimento delle compresse) influenzano la fisiologia della deglutizione [17].

Osmanoglou e colleghi invece hanno studiato la modalità di assunzione del farmaco più efficace a diminuirne il rischio di stasi in esofago. Dal loro studio emerge la raccomandazione evidence-based di assumere capsule e compresse in posizione eretta con almeno 50 ml di acqua [18].

Malgrado la somministrazione di forme farmaceutiche orali sia vantaggiosa perché semplice e non invasiva, essa parte dal presupposto che la deglutizione sia una funzione stabile nel tempo. La capacità di deglutizione invece si modifica a causa dell'invecchiamento (presbifagia) e di patologie come la SLA (disfagia) [12]. Questo influenza negativamente l'aderenza del paziente alle terapie [19].

La manipolazione inappropriata del farmaco rappresenta una pratica comune per ovviare al problema sia nella popolazione generale sia nelle strutture assistenziali [20,21].

Le manipolazioni consistono nella divisione o frantumazione delle compresse e nell'apertura delle capsule per mischiarle poi con il cibo o dissolverle in acqua **(Tabella 2)** [20,21].

Queste pratiche determinano una per-

TABELLA 2 I RISCHI DELLA MANIPOLAZIONE/ FRANTUMAZIONE DELLE COMPRESSE

- **Pratica comunemente non autorizzata dalle schede tecniche dei farmaci** [12,15]
- **Nei pazienti con disfagia possono verificarsi soffocamento e microaspirazioni** [12-21]
- **Nei pazienti con PEG, la somministrazione di farmaci frantumati è la principale causa di ostruzione del sondino** [16]
- **Errori di dosaggio, instabilità del principio attivo o alterazione del suo assorbimento** [15,22]

Di conseguenza, l'alterazione delle formulazioni solide deve essere considerata come ultima opzione [12]

TABELLA 3 PRINCIPALI LIMITI DEL RILUZOLO IN FORMULAZIONE COMPRESSE NEL CONTESTO DELLA DISFAGIA [18]

- **Alterato assorbimento del farmaco in concomitanza dell'assunzione di pasti ricchi di grassi (riduzione della C_{max} fino al 44 per cento e dell'AUC fino al 17 per cento) (22)**
- **Effetto anestetico sulla lingua a seguito della rimozione del film delle compresse di riluzolo triturate (23,24)**
- **Bassa solubilità in acqua del riluzolo specie se polverizzato (solubilità 0,3 mg/ml a pH 7) (22)**

dita di efficacia del farmaco, perché ne modificano l'assorbimento, la stabilità e l'effetto. Aumentano la probabilità di somministrarne un dosaggio sbagliato o insufficiente. Il risultato può essere un preparato con gusto sgradevole [22]. La frantumazione di farmaci contenenti sostanze teratogene, cancerogene, ormoni e corticosteroidi può esporre i pazienti e il personale sanitario a rischi legati all'inalazione del farmaco, i quali per di più non sono neanche perfettamente noti. Alcune sostanze possono causare irritazione a contatto con gli occhi e con le mucose del tratto gastrointestinale. La perdita del rivestimento può esporre il principio attivo all'azione degli agenti fisici: ci sono per esempio sostanze fotosensibili di cui bisogna garantire la protezione dall'esposizione alla luce solare [11].

Infine, Wright sottolinea che una manipolazione inadeguata dei farmaci prima della loro somministrazione ha delle conseguenze legali. Nella maggior parte dei casi essa rappresenta un uso non autorizzato del farmaco, dei cui eventuali effetti collaterali il produttore non si assume responsabilità. La responsabilità ricade sull'infermiera che ha somministrato materialmente il farmaco oppure è condivisa con il medico, qualora egli l'abbia autorizzata [21,25].

La manipolazione dei farmaci è comune anche nel caso di somministrazione per via enterale. Dallo studio di Phillips ed Endacott è emersa la consuetudine da parte di quasi tutti gli infermieri (85,5 per cento) di frammentare i farmaci in forma solida, compresi quelli assolutamente non adatti a questo tipo di somministrazione: formulazioni gastroresistenti, a rilascio lento e a rilascio prolungato [26].

Il problema della somministrazione enterale dei farmaci nei pazienti con SLA è molto importante. Dalla letteratura infatti emerge la raccomandazione evidence-based di effettuare una nutrizione enterale tramite PEG per stabilizzare il peso, prolungare la sopravvivenza del paziente e facilitare la somministrazione dei farmaci [27].

APPROPRIATEZZA NELLA GESTIONE DELLA TERAPIA: L'ESEMPIO DEL RILUZOLO

A oggi non ci sono terapie in grado di cambiare sostanzialmente la prognosi della SLA. I due farmaci utilizzati sono il riluzolo, raccomandato per rallentare la progressione della malattia, e l'edaravone [27,28].

L'edaravone è un farmaco, disponibile sotto forma di soluzione iniettabile somministrata per via endovenosa, in grado di ridurre lo stress ossidativo, impiegato inizialmente nella terapia dello stroke. A oggi però l'edaravone per il trattamento della SLA risulta registrato solamente in Giappone e negli Stati Uniti [28]. In Italia è approvato l'uso nell'ambito del Decreto Legislativo n° 648 con determina del 23 maggio 2018.

Il riluzolo è stato sviluppato negli anni '50 come miorilassante con azione centrale, dotato anche di proprietà anticonvulsivanti e neuroprotettive. Nel 1995 la FDA ne ha approvato l'uso per la terapia della SLA in forma di compresse film-rivestite [29]. Nel 1996 la Commissione Europea ne ha autorizzato l'immissione in commercio, ed è disponibile anche in Italia dal 1998 [30]. Il razionale del suo utilizzo consiste nell'evidenza che l'eccitotossicità è un importante meccanismo patogenetico della SLA. L'eccessiva stimolazione dei recettori postsinaptici del glutammato a livello dei motoneuroni induce l'ingresso di calcio, che ha un effetto tossico sulla cellula. È interessante notare come i motoneuroni siano una popolazione cellulare più suscettibile al danno eccitotossico, perché esprimono recettori glutammatergici AMPA/kainato più permeabili al calcio [1].

TABELLA 4 VANTAGGI DELLA SOSPENSIONE ORALE DI RILUZOLO RISPETTO ALLE COMPRESSE

- **Il riluzolo in sospensione orale rappresenta un'alternativa di più facile deglutizione per i pazienti disfagici rispetto alle compresse (23)**
- **Il riluzolo sospensione orale potrebbe consentire ai pazienti con SLA disfagici di poter proseguire il trattamento con riluzolo per più tempo (23)**
- **L'impiego del riluzolo in sospensione orale, in luogo delle compresse fin dalla diagnosi, può consentire un miglioramento dell'aderenza al trattamento (23)**

TABELLA 5 **FORMULAZIONI FARMACOLOGICHE ALTERNATIVE ALLE COMPRESSE DISPONIBILI IN ITALIA**[36]

			FORME ALTERNATIVE ALLE SODF						
Indicazione o uso	Principio attivo	Non dispersibili (a)	Dispersibili (b)	Soluzioni orali (c)	Sospensioni orali	Sciroppi	Iniettabili (d)	Rettali (e)	Topici (f)
RITARDO PROGRESSIONE SLA	Riluzolo	x			x				
SINDROME PSEUDOBULBARE, DEPRESSIONE, INSONNIA	Escitalopram	x	x	x					
	Fluoxetina	x	x	x					
	Amitriptilina	x		x					
	Destrometorfano/Chinidina	x							
	Mirtazapina	x	x						
	Paroxetina	x		x	x				
	Sertralina	x		x					
	Citalopram	x		x			x		
	Nortriptilina	x							
	Trazodone	x		x			x		
	Venlafaxina	x		x					
	Zolpidem	x	x	x					
CRAMPI	Solfato di magnesio						x		
	Complesso B	x		x		x	x		
	Carbamazepina	x				x			
	Gabapentin	x							
	Solfato di chinina	x							
CONGESTIONE NASALE	Difenidramina cloridrato								x
DOLORE	Dexketoprofene	x		x					
	Ibuprofene	x		x	x		x		x
	Ibuprofene-arginina	x		x					
	Metamizolo			x			x	x	
	Paracetamolo	x	x	x		x	x	x	x
	Fentanil		x				x		x
	Paracetamolo/Codeina	x		x				x	
	Naproxene	x		x				x	x

La tabella segue a pag. 22

Il riluzolo determina un'inibizione della corrente del sodio e diminuisce il rilascio di glutammato a livello presinaptico [29].
Nel 2012 Miller e colleghi hanno pubblicato una revisione della letteratura pubblicata sul riluzolo individuando quattro trials randomizzati controllati in pazienti con SLA trattati con riluzolo e placebo. In una metanalisi di tre di questi quattro trials, omogenei per endpoints e disegno dello studio, hanno valutato l'efficacia del riluzolo nell'aumentare la sopravvivenza e nel ritardare la tracheostomia.
Dai primi due trials (Bensimon 1994, Lacomblez 1996) emerge che il riluzolo 100 mg/die determina una sopravvivenza mediana di più di 15 mesi, con un guadagno di circa due mesi rispetto al placebo.
Il terzo trial (Bensimon 2002) considera pazienti con un quadro clinico più grave: malgrado il beneficio si riduca, l'aumento della sopravvivenza è ancora statisticamente significativo.
La conclusione della metanalisi è che la

La tabella segue da pag. 21

TABELLA 5 **FORMULAZIONI FARMACOLOGICHE ALTERNATIVE ALLE COMPRESSE DISPONIBILI IN ITALIA**[36]

			FORME ALTERNATIVE ALLE SODF						
Indicazione o uso	Principio attivo	Non dispersibili (a)	Dispersibili (b)	Soluzioni orali (c)	Sospensioni orali	Sciroppi	Iniettabili (d)	Rettali (e)	Topici (f)
SPASTICITÀ	Baclofen	x					x		
	Diazepam	x		x			x	x	
	Dantrolene	x					x		
	Tizanidina	x							
FASCICOLAZIONI	Fenitoina	x					x		
	Lorazepam	x	x	x			x		
NAUSEA	Metoclopramide	x		x		x	x		
	Proclorperazina							x	
REFLUSSO/ GASTROPROTETTORE	Sodio alginato/potassio bicarbonato		x		x				
	Omeprazolo	x	x				x		
SECREZIONI BRONCHIALI	N-acetilcisteina		x	x		x	x		
	Carbocisteina			x		x			
SCIALORREA	Atropina						x		
	Scopolamina								x
	Tossina botulinica						x		
	Glicopirrolato			x					

Note: (a) Compresse rivestite e non, capsule molli, capsule dure gastroresistenti e non; (b) Compresse orodispersibili o sublinguali o masticabili, dispositivi orodispersibili; (c) Soluzioni orali pronte, in gocce, compresse e granulati dispersibili in acqua; (d) Somministrazione intramuscolare e/o endovenosa; (e) Supposte, clismi, microclismi; (f) Pomate, creme, gel, cerotti transdermici

somministrazione di riluzolo 100 mg/die aumenta la sopravvivenza media di 2-3 mesi nei pazienti con diagnosi di SLA probabile e definitiva [31]. Questa metanalisi ha anche analizzato la sicurezza del farmaco, riportando come effetti collaterali più frequenti la nausea e l'astenia. L'aumento degli indici di funzionalità epatica richiede un monitoraggio costante e prudenza nel somministrare il farmaco a pazienti con epatopatia [31].

Come detto, il riluzolo è disponibile sottoforma di compresse film-rivestite. Se frantumate e somministrate insieme a un cucchiaio di zucchero, di purè o di yogurt, causano sia un effetto anestetico sulla lingua che si prolunga per tutto il pasto sia una possibile inalazione dei frammenti di farmaco **(Tabella 3)** [32]. Una corretta somministrazione del riluzolo prevede che le compresse non siano triturate [33].

Da quanto appena considerato emerge innanzitutto che l'impatto della disfagia nella SLA è frequente e rilevante, dal momento che quasi tutti i pazienti finiscono per lamentarla.

In più non esiste un'unica strategia universalmente efficace per ridurla a causa dei suoi molteplici meccanismi fisiopatologici.

La disfagia condiziona la corretta assunzione dei farmaci, soprattutto capsule e compresse, con effetti negativi sull'aderenza alle terapie.

Nel 2014 viene autorizzata in Italia l'immissione in commercio del riluzolo in sospensione orale [34]. L'approvazione da parte della FDA risale al settembre 2018 [35]. Il riluzolo in sospensione orale (5 mg/ml) contiene fini particelle di farmaco fatte flocculare in un mezzo acquoso tramite l'aggiunta di opportuni eccipienti bagnanti (sodio lauril solfato, macrogol cetostearil etere) e sospendenti (silicati di alluminio e magnesio e gomma xantana). È dotata delle proprietà di un fluido tissotropico, ovvero della capacità di modificare la propria viscosità in rapporto alle sollecitazioni di taglio: la viscosità del mezzo è elevata a riposo e diminuisce agitando la soluzione [22]. Poiché il riluzolo è una sostanza lipofilica con una bassa solubilità in acqua, è difficile ottenerne una formulazione liquida. Queste caratteristiche però rendono il riluzolo un buon candidato alla formulazione in sospensione, ovvero un sistema a due fasi in cui particelle solide

sono disperse in un mezzo liquido o semisolido.
Questo sistema però è altamente instabile e le particelle tendono a passare in uno stato più stabile formando per esempio aggregati e cristalli [22].
La scelta degli eccipienti e dei solventi è essenziale per migliorare la stabilità del farmaco e per consentire la flocculazione, ovvero che in condizioni statiche le particelle formino degli aggregati e che dopo una modesta agitazione passino di nuovo in sospensione. In questo modo non si formano accumuli e quindi la quantità di farmaco somministrata per ogni ml di soluzione è sempre costante e nota [22].
Infine si è proceduto a rendere il farmaco più gradevole, aggiungendo la saccarina e il sorbitolo liquido come dolcificanti [22]. La somministrazione per os viene effettuata attraverso una siringa graduata in ml, da 1 a 10 ml: ogni ml di farmaco contiene 5 mg di principio attivo.
L'assunzione può avvenire direttamente tramite la siringa: il farmaco ha la consistenza di una crema che non richiede diluizione in acqua. Possono beneficiare di questa formulazione i pazienti con disfagia sia per i solidi sia per i liquidi e i pazienti portatori di PEG [22].

IL RUOLO DELLE FORMULAZIONI ALTERNATIVE ALLE SODF NELLA TERAPIA GLOBALE

I pazienti con SLA non assumono solo la terapia eziologica con riluzolo, ma anche un'ampia terapia sintomatica.
Dal momento che la SLA è una patologia non guaribile e progressiva, l'obiettivo fondamentale del medico curante è garantire la miglior qualità di vita possibile per il paziente, compatibilmente con il suo quadro clinico e con le risorse disponibili [30].
L'introduzione del riluzolo sospensione orale rappresenta anche un'occasione per sollecitare i neurologi ad avere una maggiore consapevolezza delle possibili formulazioni alternative alle SODF anche nel contesto della terapia sintomatica della SLA.
Lo scopo è quello di limitare l'impatto della disfagia nell'assunzione globale di tutti i farmaci per poter migliorare l'aderenza del paziente alle terapie **(Tabelle 4 e 5)**.

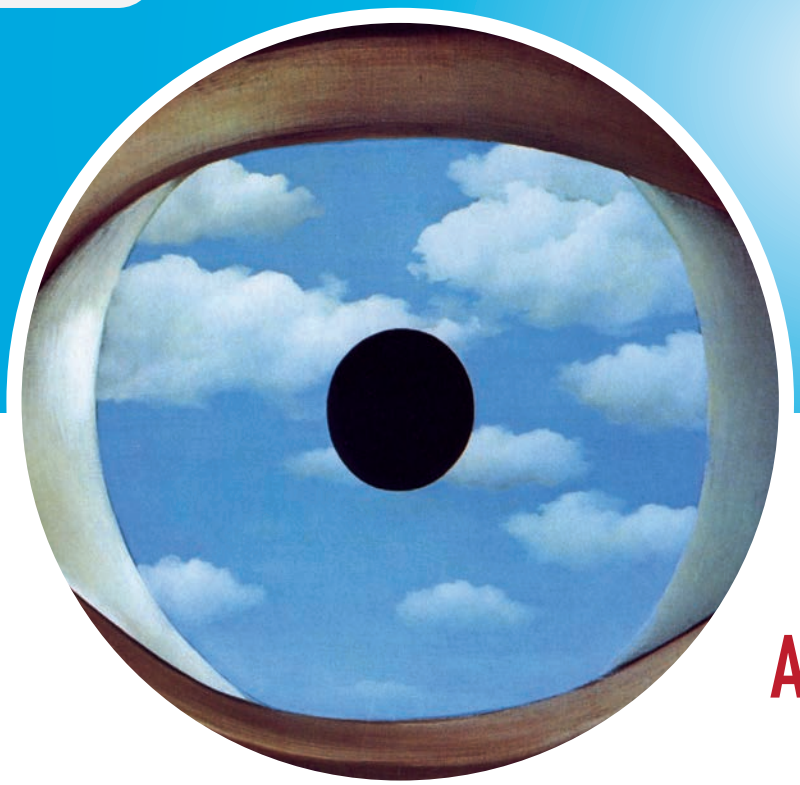
BIBLIOGRAFIA

1. Pasinelli P, Brown R. *Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics*. Nature Reviews Neuroscience. 2006; 7(9): 710-723.
2. Swinnen B, Robberecht W. *The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis*. Nature Reviews Neurology. 2014; 10(11): 661-670.
3. Oliver D. *The quality of care and symptom control – the effects on the terminal phase of ALS/MND*. J Neurol Sci. 1996; 139: 134-136.
4. Cochrane L. *Swallowing in motor neurone disease*. J R Soc Med. 1994; 87: 801-805.
5. Riecker K. *Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis*. Nature Clinical Practice Neurology. 2018; 4(7): 366-374.
6. Muscaritoli M, Kushta I, Molfino A, Inghilleri M, Sabatelli M, Rossi Fanelli F. *Nutritional and metabolic support in patients with amyotrophic lateral sclerosis*. Nutrition. 2012; 28(10): 959-966.
7. Desport J, Preux P, Truong T, Vallat J, Sautereau D, Couratier P. *Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients*. Neurology. 1999; 53(5): 1059-1059.
8. Restivo D, Casabona A, Nicotra A et al. *ALS dysphagia pathophysiology: Differential botulinum toxin response*. Neurology. 2013; 80(7): 616-620.
9. Alfonsi E, Restivo D, Cosentino G et al. *Botulinum Toxin Is Effective in the Management of Neurogenic Dysphagia*. Clinical-Electrophysiological Findings and Tips on Safety in Different Neurological Disorders. Front Pharmacol. 2017; 8.
10. Mazzini L, Corrà T, Zaccala M, Mora G, Del Piano M, Galante M. *Percutaneous endoscopic gastrostomy and enteral nutrition in amyotrophic lateral sclerosis*. J Neurol. 1995; 242(10): 695-698.
11. http://www.*sifoweb*.it/images/pdf/pubblicazioni/altre-edizioni/Farmacista_Dipartimento/SIFO_Valutazione_della_divisibilitàC3%A1.pdf. Accesso 23/01/2019.
12. Stegemann S, Gosch M, Breitkreutz J. *Swallowing dysfunction and dysphagia is an unrecognized challenge for oral drug therapy*. Int J Pharm. 2012; 430(1-2): 197-206.
13. Goyal NA, Mozaffar T. *Respiratory and nutritional support in amyotrophic lateral sclerosis*. Curr Treat Options Neurol. 2014 Feb; 16(2): 270.
14. Rofes L, Arreola V, Mukherjee R, Clavé P. *Sensitivity and specificity of the Eating Assessment Tool and the Volume-Viscosity Swallow Test for clinical evaluation of oropharyngeal dysphagia*. Neurogastroenterol Motil. 2014 Sep; 26(9): 1256-65.
15. Logrippo S, Ricci G, Sestili M, Cespi M, Ferrara L, Palmieri GF, Ganzetti R, Bonacucina G, Blasi P. *Oral drug therapy in elderly with dysphagia: between a rock and a hard place! Clin Interv Aging*. 2017 Jan 31; 12: 241-251.

16. Kurien M, McAlindon ME, Westaby D, Sanders DS. *Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding*. BMJ. 2010 May 7; 340: c2414.
17. Yamamoto S, Taniguchi H, Hayashi H et al. *How do tablet properties influence swallowing behaviours? Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2013; 66(1): 32-39.
18. Osmanoglou E, Voort I, Fach K et al. *Oesophageal transport of solid dosage forms depends on body position, swallowing volume and pharyngeal propulsion velocity*. Neurogastroenterology and Motility. 2004; 16(5): 547-556.
19. Greener S. *Medication-related swallowing difficulties may be more common than we realise*. Pharmacy in Practice. 2005; 15(9): 411-414.
20. Schiele J, Quinzler R, Klimm H, Pruszydlo M, Haefeli W. *Difficulties swallowing solid oral dosage forms in a general practice population: prevalence, causes, and relationship to dosage forms*. Eur J Clin Pharmacol. 2012; 69(4): 937-948.
21. Wright D. *Medication administration in nursing homes*. Nursing Standard. 2002; 16(42): 33-38.
22. Dyer A, Smith A. *Riluzole 5 mg/mL oral suspension: for optimized drug delivery in amyotrophic lateral sclerosis*. Drug Des Devel Ther. 2016; Volume11: 59-64.
23. Keating GM. *Riluzole oral suspension in amyotrophic lateral sclerosis: a guide to its use*. Drugs Ther Perspect. 2016; 32(7): 282–286.
24. https://www.*stch*.org.uk/wp-content/uploads/pct-version-neemmc-guidelines-for-tablet-crushing-april-2012.pdf Accesso 23/01/2019
25. PJ Online | *Broad Spectrum (Tablet crushing is a widespread practice but it is not safe and may not be legal)*. Pharmaceutical Journal. https://www.pharmaceutical-journal.com/opinion/comment/pj-online-broad-spectrum-tablet-crushing-is-a-widespread-practice-but-it-is-not-safe-and-may-not-be-legal/20007346.fullarticle Accesso 23/01/2019
26. Phillips N, Endacott R. *Medication administration via enteral tubes: a survey of nurses' practices*. J Adv Nurs. 2011; 67(12): 2586-2592.
27. Miller R, Jackson C, Kasarskis E et al. *Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology. 2009; 73(15): 1218-1226.
28. Rothstein J. *Edaravone: A new drug approved for ALS*. Cell. 2017; 171(4): 725.
29. Bellingham M. *A Review of the Neural Mechanisms of Action and Clinical Efficiency of Riluzole in Treating Amyotrophic Lateral Sclerosis: What have we Learned in the Last Decade?*. CNS Neurosci Ther. 2011; 17(1): 4-31.
30. Ema.*europa*.eu. https://www.ema.europa.eu/documents/overview/rilutek-epar-summary-public_en.pdfAccesso 23/01/2019
31. Miller R, Mitchell J, Moore D. *Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND)*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012.
32. Onesti E, Schettino I, Gori M et al. *Dysphagia in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Impact on Patient Behavior, Diet Adaptation, and Riluzole Management*. Front Neurol. 2017; 8.
33. Prontuario Terapeutico Ospedaliero 2018 (approvato CTO 30.*05*.2017). Fondazione Mondino, IRCCS
34. Gazzetta Ufficiale. *Gazzettaufficiale*.it. http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2014/01/11/13A10407/sg - Accesso 23/01/2019
35.https://www.*fda*.gov/downloads/Drugs/InformationOnDrugs/UCM623297.pdf - Accesso 23/01/2019
36. Compendio Farmaceutico Telematico - Farmadati Italia

MP e edizioni

Medico e paziente | Medico e paziente Nutrizione | La Neurologia italiana | AlgosFlogos



CREDERE NELLA SCIENZA SIGNIFICA CREDERE NEL FUTURO

Umberto Veronesi

Assicurati tutti i numeri delle nostre riviste

ABBONATI SUBITO O RINNOVA L'ABBONAMENTO!

15,00 euro
Medico e Paziente

25,00 euro
Medico e Paziente
+
La Neurologia Italiana

Le modalità di pagamento sono le seguenti

Bollettino di c.c.p. n. 94697885
intestato a:
M e P Edizioni - Medico e Paziente srl
Via Dezza, 45 - 20144 Milano

Bonifico Bancario
Beneficiario: M e P Edizioni
IBAN: IT41V0503401691000000023440
Specificare nella causale l'indirizzo a cui inviare la rivista

Per ulteriori informazioni sugli abbonamenti 02 4390952 | abbonamenti@medicoepaziente.it

DISTONIE

Le potenzialità offerte dal trattamento con **tossina botulinica di tipo A**

A cura di Marcello Esposito

Dipartimento di Neuroscienze, S.R e S.O.
Università Federico II di Napoli

In molti casi di distonia, è in uso da alcuni anni il trattamento a base di tossina botulinica. Abbiamo approfondito l'argomento con uno degli esperti italiani di questo approccio terapeutico, il dottor Marcello Esposito dell'Azienda ospedaliera universitaria Federico II di Napoli

Dott. Esposito, parliamo di trattamento con tossina botulinica di tipo A, qual è l'iter decisionale correlato al trattamento?

L'iter decisionale correlato al trattamento si basa sulla conoscenza fisiopatologica sia del movimento involontario sia dell'anatomia muscoloscheletrica; inoltre, esso dev'essere valutato e definito non solo in funzione della gravità clinica della distonia, cioè di quanto è grave la deformazione o l'anomalia della postura assunta dal paziente, ma anche di ciò che egli percepisce soggettivamente e riferisce. Nei casi di distonia cervicale, per esempio, dev'essere valutata l'opportunità di un trattamento anche nelle forme lievi o sfumate, se il paziente avverte molto disagio: la decisione, in definitiva, viene assunta bilanciando disagio soggettivo e alterazione clinica obiettiva.

» Qual è a suo avviso la best practice nel trattamento della distonia?

La best practice, come ho già detto, prevede innanzitutto che il medico abbia una conoscenza approfondita della fisiologia del movimento, premessa necessaria per poter comprendere la fisiopatologia del movimento involontario. Sulla base di tale conoscenza, lo specialista può effettuare una prima valutazione clinica del soggetto ed eventualmente procedere con l'iniezione di tossina botulinica. Se il trattamento non dovesse risultare efficace, l'iniezione può essere ripetuta con l'ausilio di una tecnica strumentale. Si può effettuare uno studio elettromiografico che consente di acquisire ulteriori dati relativi alla fisiopatologia della distonia, oppure è possibile utilizzare l'ecografia grazie alla quale possiamo ottenere informazioni morfologiche utili per un'inoculazione più mirata.

» Qual è il profilo di efficacia e sicurezza della tossina botulinica di tipo A nella distonia, secondo i risultati clinici più recenti?

La tossina botulinica di tipo A è ampiamente considerata efficace su tutte le distonie focali, ma nella scheda tecnica (RCP) è riportata soltanto l'indicazione per la distonia cervicale e per il blefarospasmo; sempre nell'RCP sono descritti livelli di sicurezza intesi come livel-

li massimi di dosaggio, al di là dei quali si possono avere effetti collaterali.
La mia opinione a riguardo è che la sicurezza del trattamento nelle distonie focali è legata al fatto che la tossina botulinica viene somministrata soltanto in un distretto corporeo e di conseguenza è molto improbabile che si raggiungano dosi tali da determinare effetti collaterali sistemici particolarmente rischiosi. Inoltre occorre dire che nella pratica clinica generalmente si utilizzano dosi decisamente inferiori rispetto a quelle massime indicate nella RCP.
Tuttavia, è possibile che vi siano effetti locali tali da creare nei pazienti disagi a volte anche particolarmente impegnativi; questi effetti fortunatamente sono sempre transitori. Nel caso in cui si verifichino effetti dovuti a un'azione eccessiva della tossina botulinica il trattamento può essere ripetuto in tutta sicurezza adattando la dose e lo schema d'infiltrazione alle esigenze del paziente.

» Ci racconta la sua esperienza con alti dosaggi di tossina botulinica di tipo A?

Per quanto riguarda gli alti dosaggi nelle distonie, occorre distinguere tra forme focali e forme generalizzate. Per quanto riguarda le forme focali, l'unica forma che può richiedere un trattamento con un dosaggio alto è la distonia cervicale; ciò però avviene poco frequentemente perché generalmente la distonia cervicale migliora con dosi moderate di tossina e dosi maggiori sono riservate solo alle forme resistenti che sono una minoranza. Inoltre molto spesso l'insuccesso terapeutico nella distonia cervicale dipende dalla difficoltà di raggiungere il muscolo "bersaglio" e non a una dose insufficiente.
La strategia che personalmente consiglio nelle distonie focali non è quella di utilizzare alti dosaggi, bensì di riconsiderare il target muscolare e quindi di mantenersi su dosaggi più contenuti che generalmente, se somministrati nel bersaglio giusto, determinano sempre una risposta favorevole. Invece, per quanto riguarda le distonie generalizzate, non c'è l'indicazione in RCP al trattamento con la tossina botulinica; tuttavia abbastanza di frequente, i soggetti che hanno una distonia generalizzata presentano, in diversi distretti corporei, aspetti distonici che possono essere trattati allo scopo non di migliorare la situazione distonica complessiva, ma di determinare un beneficio posturale e di ridurre la comparsa di spasmi dolorosi. Quindi in questo caso la tossina botulinica viene somministrata in diversi distretti corporei contemporaneamente in modo off label: in queste circostanze si possono raggiungere dosaggi più elevati, ed è chiaro che aumentando il dosaggio aumentano anche i rischi di effetti sistemici; tuttavia la mia opinione è che, nella maggior parte dei casi di distonia generalizzata, i distretti da trattare non richiedano singolarmente un'alta dose di tossina botulinica; ciò implica che anche il trattamento delle forme generalizzate è molto sicuro e non espone il paziente a effetti collaterali se non in situazioni rarissime.

» Quanto è importante l'approccio multidisciplinare nel trattamento delle distonie?

L'ambito multidisciplinare nel trattamento con tossina botulinica è un aspetto molto interessante, in particolare nel trattamento di forme focali più rare; nella mia esperienza i risultati del trattamento sono molto migliori se l'individuazione del target viene pianificata con la collaborazione di un medico con specialità diversa a seconda del distretto corporeo interessato; per esempio, la collaborazione con un'ortodontista o uno specialista in chirurgia maxillofacciale è di sicuro molto utile nella pianificazione del trattamento di una distonia oromandibolare, così come il trattamento di una distonia dei muscoli laringei richiede quasi necessariamente la collaborazione con un otorino; in altre parole, questi trattamenti specifici richiedono un lavoro di équipe multidisciplinare per ottenere un buon risultato. Inoltre, è molto favorevole la collaborazione con un ecografista quando si vogliono iniettare muscoli o ghiandole localizzati in siti "delicati": il trattamento con guida ecografica può essere effettuato in modo autonomo dal fisiatra o dal neurologo con esperienze in ecografia, ma il contributo di un radiologo può essere molto utile per l'individuazione di target particolarmente complessi.
È necessaria la collaborazione con altre figure disciplinari anche per le nuove indicazioni, per esempio, con l'urologo per l'inoculazione della tossina botulinica per via intravescicale. In conclusione, vorrei ricordare che sono riportati casi di distonia cervicale complessi, particolarmente resistenti, di tipo anterocollo, trattati con l'inoculazione di tossina botulinica per via trans-laringea mediante l'utilizzo di un endoscopio operativo: chiaramente questa potrebbe essere una nuova frontiera nel trattamento delle distonie cervicali, in particolare per trattare i muscoli cervicali profondi con l'ausilio di una guida endoscopica.

NARCOLESSIA, PUBBLICATE LE RED FLAGS PER UNA CORRETTA DIAGNOSI

Aiuteranno i non specialisti in malattie del sonno a riconoscere segni e sintomi, nel paziente pediatrico e nell'adulto

Una malattia che si manifesta con sintomi apparentemente caratteristici ma, che nella pratica, è oggetto di diagnosi ritardate ed errate. È il paradosso della narcolessia, tanto che, nel nostro Paese, si stima un sommerso di 24.000 soggetti affetti, a fronte di soli 1.000 diagnosticati.

È questa difficile situazione che ha motivato l'Associazione Italiana Narcolettici e Ipersonni (AIN) a promuovere la definizione e la pubblicazione di Red Flags, a uso dei non specialisti in malattie del sonno, per facilitare un corretto percorso diagnostico, sia per il paziente pediatrico sia per il paziente adulto.

Grazie alla collaborazione di tutte le figure mediche che possono trovarsi a rilevare i primi sintomi della narcolessia –medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, neurologi e pediatri ospedalieri, neurologi e psichiatri infantili –questi "campanelli d'allarme" sono stati condivisi e spiegati in modo chiaro e rigoroso in un articolo apparso recentemente sulla rivista *Neurological Sciences* a prima firma di Luca Vignatelli, dell'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna.

Al progetto Red Flags della Narcolessia ha partecipato anche il Centro Nazionale per le Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità.

In sintesi, le Red Flags per i soggetti pediatrici sono: l'eccessiva sonnolenza diurna e/o la cataplessia e specifiche alterazioni del sonno, come le allucinazioni ipnagogiche/ipnopompiche, le paralisi del sonno e un sonno notturno molto frazionato, e segni e sintomi di pubertà precoce.

Scendendo più nel dettaglio, la prima di queste Red Flags, ovvero l'eccessiva sonnolenza diurna, si manifesta con addormentamenti improvvisi, in situazioni inusuali e non monotone. Gli addormentamenti sono accompagnati da sogni vividi e che hanno, per il soggetto, un effetto ristoratore. Ci può essere anche una modificazione più estesa del ritmo sonno/veglia. Questi sintomi possono essere accompagnati da un comportamento iperattivo, disattento e irritabile, oppure anche da comportamenti automatici. L'altro campanello d'allarme è la cataplessia, che si manifesta con perdita di tono muscolare episodica, di durata variabile tra alcuni secondi e alcuni minuti, senza perdita di coscienza, tipicamente quando il soggetto si trova a provare una forte emozione. Tale perdita di tono muscolare può essere totale, provocando la caduta del malato, o parziale. Quando si localizza al volto, viene indicata come facies cataplettica: tendenza a tenere la bocca semiaperta, la lingua protrusa e gli occhi semichiusi. Si possono rilevare anche un aspetto generale ipotonico e movimenti attivi intermittenti. Per quanto riguarda la seconda Red Flag pediatrica, tra i sintomi atipici del sonno si segnalano: le allucinazioni multimodali, tipicamente di tipo visivo, i sogni vividi, spesso terrificanti, la paralisi del sonno e il sonno notturno molto disturbato, in particolare nella fase REM.

La terza Red Flag pediatrica, consiste in manifestazioni endocrinologiche che le evidenze scientifiche hanno dimostrato essere associate all'esordio pediatrico della narcolessia. Si tratta di segni e sintomi indicativi di una pubertà precoce e anche di un aumento di peso corporeo rapido e improvviso, fino alla franca obesità.

Rilevando una o più di queste Red Flags, il medico dovrebbe ipotizzare la presenza di narcolessia, distinguendola, nella diagnosi differenziale, da condizioni come: privazione cronica di sonno, disagio psicologico, crisi epilettiche ed eventi infettivi.

Nel caso degli adulti, le Red Flags sono in parte simili a quelle dei bambini e dei ragazzi, ma con modalità di presentazione diverse e specifiche. Per quanto concerne la sonnolenza diurna, i segni caratteristici sono gli addormentamenti improvvisi, con effetto ristoratore del breve sonnellino e i sogni vividi, nonché la modificazione generalizzata del ritmo sonno-veglia. La cataplessia, d'altra parte, si caratterizza per brevi episodi di perdita di tono muscolare che, negli adulti è più spesso generalizzato a tutto il corpo, senza perdita di coscienza. Ci può essere anche una sospensione dell'eloquio e quella dell'attività in corso.

Anche per gli adulti, la seconda Red Flag è rappresentata dai sintomi atipici del sonno: si tratta comunque di allucinazioni multimodali, visive e uditive, illusioni percettive all'addormentamento o al risveglio, paralisi del sonno e sonno notturno disturbato. In particolare, c'è la tendenza ad agire i sogni, cioè a eseguire nel sonno movimenti molto fedeli alle azioni che la persona sogna. Anche nei pazienti adulti, di fronte a queste manifestazioni, qualsiasi medico dovrebbe porsi il dubbio diagnostico di narcolessia, considerando, per la diagnosi differenziale, la sindrome delle apnee ostruttive del sonno, la privazione cronica del sonno, l'epilessia, il disagio psicologico, crisi comiziali ed eventi ischemici transitori, a seconda dei sintomi prevalenti. Il documento di Vignatelli e colleghi sottolinea, a questo particolare riguardo, che le Red Flags proposte come secondi e terzi campanelli d'allarme, possono essere anche parafisiologici, se non sono associati a ipersonnia e/o a cataplessia. In presenza di disturbo del comportamento del sonno REM, può trattarsi di

una condizione idiopatica o infine di un segno prodromico di malattia di Parkinson, demenza a corpi di Lewy e di atrofia multisistemica.
Nelle speranze degli Autori, questo documento è un primo passo per migliorare la conoscenza e la consapevolezza della narcolessia tra i non specialisti di malattie del sonno, con l'obiettivo dichiarato di ridurre il ritardo diagnostico nel nostro Paese. Secondo i partecipanti al progetto Red Flags della narcolessia, sarebbe auspicabile replicarlo in altre nazioni europee nelle quali ci sono le stesse difficoltà a diagnosticare tempestivamente la narcolessia.

PREMIO MERCK IN NEUROLOGIA

La nuova era del trattamento digitale nella sclerosi multipla

L'innovazione digitale nella ricerca e nell'assistenza medica sta creando nuovi servizi e strumenti capaci di garantire ricadute positive sulla qualità di vita del paziente.
In malattie neurologiche croniche come la malattia di Parkinson o la sclerosi multipla, il miglioramento della gestione dei pazienti attraverso le tecnologie digitali consente di far fronte alle difficoltà oggettive della malattia e delle relative procedure sanitarie che spesso si rivelano lunghe e complesse, induce a riflettere sulla convenienza ad avvalersi di questi nuovi strumenti che meglio rispondono ai bisogni clinici dei pazienti.
Le sempre più numerose applicazioni scaricabili su strumenti ampiamente diffusi come lo smartphone offrono da una parte al paziente la possibilità di semplificare la gestione dell'attività quotidiana e dall'altra al medico di monitorarlo a distanza: ciò consente un intervento individualizzato, basato sulle necessità rilevate nel quotidiano, riducendo altresì i costi delle visite specialistiche e le difficoltà logistiche che queste spesso comportano.
Restando costantemente in contatto con il proprio medico, i pazienti si sentono più sicuri e seguiti con il conseguente miglioramento della relazione con lui e con un coinvolgimento attivo nel monitorare la propria condizione di salute e una maggiore consapevolezza del proprio percorso di cura. Tale progresso è definito empowerment del paziente a intendere che nelle patologie croniche egli diventa protagonista attivo dei processi assistenziali e che la sua presa in carico da parte del medico deve contemplare la sua formazione, cioè il suo empowerment.
La gestione di queste malattie va insegnata alla maggior parte dei pazienti e dei loro familiari ed è strategico aiutarli ad acquisire abilità e fiducia nella gestione della malattia, fornendo loro gli strumenti necessari per farlo, valutando regolarmente i risultati e i problemi che possono insorgere.
La necessità di fruire di un'informazione adeguata, anche riguardo i più recenti progressi è importante anche per la rete di familiari, parenti e conoscenti coinvolti dalla malattia del paziente.
La dilagante disponibilità di informazioni oggi facilmente rintracciabili su internet, ricca di fonti non verificate e attendibili, può dare adito a pericolosi fraintendimenti.
Tale pericolo, come peraltro sottolineato a un simposio sulla sclerosi multipla, tenutosi nell'ambito dell'ultimo congresso nazionale SIN di Roma (27-30 ottobre 2018), dal titolo "La gestione della sclerosi multipla tra patient empowerment e Dr. Google: opportunità e criticità" viene evitato solo con la guida del medico che indirizza il paziente verso una corretta fruizione delle informazioni.

Le vincitrici del Premio, Gloria Dalla Costa (a sinistra) e Donatella Mattia

Ad aiutare il medico in questo compito sono ora arrivati gli algoritmi intelligenti, i cosiddetti chatbot, in grado di fornire al paziente risposte coerenti, sempre disponibili e, soprattutto, scevre dai misunderstanding del dottor Google.
I chabot derivano dai progressi nell'elaborazione del linguaggio e nel riconoscimento vocale con cui è stato possibile sviluppare interfacce conversazionali come Siri di Apple o Alexa di Amazon in grado di fornire informazioni e assistenza.

FREQUENTI ARGOMENTI NEI CONTATTI CON RAMSAI

- **Informazioni sulla SM**
- **Sintomi correlati alla malattia**
- **Recenti scoperte scientifiche rilevanti per la SM**
- **Informazioni specifiche su un farmaco**
- **Emergenze: trova un centro SM, una farmacia ecc.**

I VINCITORI DELLA TERZA EDIZIONE DEL PREMIO MERCK

In ambito medico i sistemi chatbot hanno trovato finora applicazione per ricordare ai pazienti di assumere regolarmente le terapie, per fornire informazioni mediche generali o un supporto psicologico
Nei pazienti affetti da sclerosi multipla (SM) consentono di dare risposte verbali e conversare secondo dinamiche comunicazionali emotivamente corrette che danno l'impressione di un vero rapporto medico/paziente.
Il chabot per questa malattia è stato chiamato RAMSAI, ovvero Remote assistant for Multiple Sclerosis Associated Issues, che, attraverso appositi algoritmi di elaborazione del linguaggio analizza le richieste degli utenti (il paziente o altri membri del suo entourage familiare) e riconosce le loro richieste, fornendo una risposta indistinguibile da quella da un medico "in carne e ossa" (**riquadro**).
Operando attraverso un'app di messaggistica istantanea utilizzabile su desktop o mobile, fornisce assistenza con brevi conversazioni quotidiane che portano a riduzione dell'ansia correlata alla malattia.
Il progetto di questo agente di conversazione automatizzato che fornisce assistenza quotidiana ai pazienti SM sulle problematiche associate alla malattia ha ricevuto il Premio Merck, del valore di 40mila euro, volto a evidenziare le iniziative in grado di migliorare la qualità di vita della persona con sclerosi multipla in ambito lavorativo o relazionale. Il Premio è stato assegnato a Gloria Dalla Costa, dell'Ospedale San Raffaele di Milano, che ha presentato il progetto lo scorso 4 dicembre nel capoluogo lombardo, nell'ambito della III edizione del Premio Merck in Neurologia, patrocinato dalla Società Italiana di Neurologia. Il Premio, dello stesso valore, è stato assegnato anche al progetto h-ADDrESS (Hybrid BCI to Access Digital DEviceS for people with multiple Sclerosis), presentato da Donatella Mattia, della Fondazione Santa Lucia di Roma, che tramite una cuffia EEG-grafica consente di rilevare in maniera non invasiva l'intenzione di movimento a livello della corteccia premotoria trasformando gli impulsi corticali in microimpulsi elettrici con cui il paziente inabilitato può accedere ai mezzi di comunicazione e di interazione digitali, usufruendo di una tecnologia di interfaccia cervello-computer, resa tristemente nota dai pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica nei quali lo stato di locked-in è totale.
In quelli con sclerosi multipla, invece, è possibile un impiego personalizzato e adattabile alle varie fasi di progressione della malattia. Un team multimediale adatta infatti ogni h-ADDrESS alle necessità e alle capacità del singolo utente, considerando ad esempio la sua dimestichezza con le tecnologie informatiche, in modo da ottimizzarne l'impiego allo scopo di favorire l'inclusione sociale e il reinserimento lavorativo del paziente o anche solo il mantenimento del suo posto di lavoro.

Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano. L'IVA sull'abbonamento di questo periodico e sui fascicoli è considerata nel prezzo di vendita ed è assolta dall'Editore ai sensi dell'art. 74, primo comma lettera CDPR 26/10/1972 n. 633. L'importo non è detraibile e pertanto non verrà rilasciata fattura.

Stampa: Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'Editore "MeP EDIZIONI MEDICO E PAZIENTE SRL" per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 7 D. LGS 196/2003 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: M e P Edizioni Medico e Paziente srl, responsabile dati, via Dezza, 45 - 20144 Milano.

Come abbonarsi a LA NEUROLOGIA ITALIANA

Abbonamento annuale € 12,00

Abbonarsi È FACILE:
- basta una telefonata allo **024390952**
- un fax allo **0256561838**
- o una e-mail **abbonamenti@medicoepaziente.it**

Numeri arretrati € 6,00

MODALITÀ DI PAGAMENTO

1. **Bollettino di ccp** n. 94697885 intestato a:
   M e P Edizioni Medico e Paziente srl
   Via Dezza, 45 - 20144 Milano
   Si prega di scrivere i dati e l'indirizzo in stampatello
2. **Bonifico bancario**: Beneficiario: M e P Edizioni
   IBAN: IT41V0503401691000000023440
   Specificare nella causale l'indirizzo a cui inviare la rivista