la NEUROLOGIA italiana

ANNO XVI ~ NUMERO 1.2020 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

IMMUNOTERAPIA ONCOLOGICA
Le reazioni avverse neurologiche

NEUROBIOLOGIA

I prioni semaforo transmembrana nella sinergia tra proteinopatie e malattie neurodegenerative

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE DEMENZE

Utilizzo della PET-amiloide nella pratica clinica

CEFALEA A GRAPPOLO

Differenze di genere nella manifestazione clinica

medico e paziente

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

M e P 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

RUBRICHE

10
News dalla letteratura

27
News dalle aziende

29
News dalle associazioni

ARTICOLI

5

LE FRONTIERE DELLA NEUROBIOLOGIA

I PRIONI, SEMAFORO TRANSMEMBRANA NELLA SINERGIA TRA PROTEINOPATIE E MALATTIE NEURODEGENERATIVE

La ricerca volta alla comprensione dei meccanismi patogenetici delle malattie neurodegenerative legate all'invecchiamento è inarrestabile, con la prospettiva di trovare nuovi potenziali bersagli terapeutici

CESARE PECCARISI con il contributo di STEFANO SENSI

12

IMMUNOTERAPIA ONCOLOGICA

LE REAZIONI AVVERSE NEUROLOGICHE

Le reazioni avverse dell'immunoterapia oncologica a carico del sistema nervoso non sono molto frequenti. Tale evenienza andrebbe considerata nel caso di pazienti in trattamento che manifestano segni o sintomi neurologici

FEDERICA CENCINI, AMEDEO DE GRADO, ALBERTO PRIORI

24

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE DEMENZE

UTILIZZO DELLA PET-AMILOIDE NELLA PRATICA CLINICA

L'utilità della PET-amiloide è stata dimostrata sia in ambito di ricerca, sia nella pratica clinica, dove ha contribuito a incrementare l'accuratezza diagnostica nei pazienti con disturbi cognitivi. L'utilizzo clinico della PET-amiloide deve inserirsi in un work up diagnostico per disturbi cognitivi e deve rispettare specifiche raccomandazioni di appropriatezza

MARCO SPALLAZZI

la NEUROLOGIA italiana
ANNO XVI – NUMERO 1.2020 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con SIN

Anno XVI - n. 1 - 2020

MP edizioni Periodico della M e P Edizioni Medico e Paziente srl
Via Giuseppe 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

ART DIRECTOR Elda Di Nanno

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO
Federica Cencini, Amedeo De Grado, Alberto Priori,
Stefano Sensi, Marco Spallazzi

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

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: IT 41 V 05034 01691000000023440
   Specificare nella causale l'indirizzo a cui inviare la rivista

IN BREVE

La ricerca volta alla comprensione dei meccanismi patogenetici delle malattie neurodegenerative legate all'invecchiamento è inarrestabile, con la prospettiva di trovare nuovi potenziali bersagli terapeutici.
In quest'ottica, si stanno accumulando sempre più evidenze riguardanti il fatto che le proteinopatie e i processi neurodegenerativi agiscano in sinergia.

Diventa sempre più raro ormai trovare elementi anatomopatologici puri.
Si aprono così nuove sfide e complessità che la ricerca in neurobiologia dovrà raccogliere nel tentativo di aggiungere un ulteriore tassello all'intricato puzzle della patogenesi della malattia di Alzheimer, delle altre fome di demenza, così come del Parkinson.

GLI AUTORI

Cesare Peccarisi*
con il contributo di
Stefano Sensi**

**Redazione*
*** Unità di Neurologia Molecolare, Centro di Studi e Tecnologie avanzate, Università "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara*

LE FRONTIERE DELLA NEUROBIOLOGIA

I PRIONI, semaforo transmembrana nella sinergia tra PROTEINOPATIE e MALATTIE NEURODEGENERATIVE

Uno studio dei ricercatori californiani dello Scripps Research Institute di La Jolla (1) presentato al congresso ASCB-EMBO 2019 di Washington (2) aiuta a chiarire perché i prioni inducano malattie neurodegenerative tanto gravi come la mucca pazza dei bovini, la scrapie degli ovini oppure il kuru e la Creutzfeldt-Jakob (CJD) dell'uomo: bloccano il traffico trans-membrana mitocondriale. Per tale motivo al microscopio elettronico gli assoni assumono un aspetto a collana di perle (vedi foto): il fenomeno sarebbe riconducibile ad alterazione delle proteine motrici chinesine e soprattutto alla chinesina-1 per il traffico in uscita e in minor misura alla dyneina per quello opposto, con conseguente infarcimento citoplasmatico e morte cellulare.
L'importanza delle due proteine motrici era stata già segnalata su Cell nel 2011 (3) dai ricercatori dell'Università di Berkeley: studiando il trasporto assonale delle vescicole contenenti proteina prionica PrPC si erano accorti che l'attività antagonista chinesina/dyneina era fortemente accoppiata agendo con un meccanismo che definirono TOW, acronimo di tug-or-war, cioè tiro alla fune, che, a seconda del bilanciamento delle forze proteiche, determinava movimento anterogrado o retrogrado delle vescicole.
Secondo Sandra Encalada del Dipartimento di Medicina Cellulare e Molecolare, primo autore dello studio, la caratterizzazione dei meccanismi di trasporto citoplasmatico avrebbe permesso di spiegare i meccanismi che guidano il movimento degli aggregati intracellulari con una miglior comprensione di numerose patologie neurodegenerative (4), tant'è che l'anno successivo il ruolo chiave delle due proteine motrici è emerso anche nel trasporto assonale della malattia di Parkinson (5). Nello stesso periodo i ricercatori dell'Università di Chicago segnalavano come sulla chinesina potesse interferire la tau iperfosforialata (6) con conseguente formazione di aggregati.
In quegli anni stava emergendo come sia la tau che la β-amiloide si aggregassero insieme negli ammassi neurofibrillari, inglobando neurofilamenti e altre proteine come la vimentina (7).
Le alterazioni di conformazione e la propensione a formare aggregati ha così meritato a queste malattie la definizione di "proteinopatie" a indicare la presenza di aggregati proteici nel sistema nervoso centrale, intra- o extracellulari, a seconda dei casi (8). Nella LBD, la demenza a corpi di Lewy, la comparsa di aggregati segnala che alla fase citoplasmatica è seguita la formazione di fibrille che, passate a livello extracellulare, si sono aggregate sia fra loro, sia con altre proteine circolanti (9), fino a formare accumuli che danneggiano il neurone (10), innescando un processo degenerativo che caratterizza sia la LBD, sia la demenza da accumulo marziale di tipo 1 come la NBIA-1 (11). La presenza di inclusioni intra-citoplasmatiche gliali ampiamente distribuite (ponte ventrale, capsula esterna e interna, claustro e putamen, sostanza bianca cerebellare e cerebrale precentrale e frontale) con o senza degenerazione nigrostriatale delinea l'ancor più grave quadro della MSA, l'atrofia multisistemica (12).

GIOCHI DI FATTORI SINERGICI

È ormai noto come la deposizione di β-amiloide nelle placche e l'accumulo intracellulare di proteina tau iperfosforilata negli ammassi neurofibrillari rappresentino la stimmata della malattia di Alzhei-

mer (AD), per quanto non sia ancora del tutto chiaro se le due proteine abbiano un'azione patogenetica sinergica diretta oppure se intervengono altri cofattori, né quale delle due proteine rappresenti il primum movens del processo patologico, una questione che ha avviato un'ampia riflessione (13).
Uno studio dei ricercatori dell'Università di Filadelfia (8), per esempio, indica che sarebbe la β-amiloide a stimolare, quantomeno nell'animale transgenico (5xFAD mice), la formazione di fibrille e la diffusione di alfa-sinucleina, altra proteina mutata che caratterizza la malattia di Parkinson (si veda di seguito). A dicembre dello scorso anno un gruppo di ricercatori belgi e tedeschi ha pubblicato uno studio secondo cui sarebbe invece la proteina prione PrPC ad accelerare il processo di propagazione della proteina tau (12). Anche questo dato proviene da topi transgenici, ma l'associazione fra PrPC, proteina tau e β-amiloide è stata riscontrata nel 60 per cento dei casi di AD sintomatica dei pazienti studiati, indicando nella PrPC l'ipotetico fattore capace di indurre progressione agendo come acceleratore sul terreno predisponente costituito dalla sinergia fra tau e amiloide mutate.
Secondo un precedente lavoro dei ricercatori dell'Instituto de Investigacions Biomediques Sant Pau di Barcellona (14) è la proteina tau a stimolare l'aggregazione e la tossicità dell'alfa-sinucleina in un processo di mutuo sinergismo patologico che induce degenerazione neurofibrillare.
Recentemente i ricercatori dell'Imperial College di Londra (15), tramite MRI e PET-18F-flutemetamolo hanno verificato a livello della corteccia associativa come l'azione sinergica tau / beta-amiloide si presenti anche nella MCI e non solo nell'AD e, secondo uno studio ancor più recente (16), l'accelerazione e la diffusione della malattia di Alzheimer sarebbero riconducibili a gemmazioni tau (tau seeds) che, con modalità simil-prionica, fungono da fattore guida e, secondo gli autori, dovrebbe essere proprio la patologia tau il corretto bersaglio su cui indirizzare i trattamenti antidemenza volti a bloccare la propagazione dell'aggregazione indotta da tau iperfosforilata.

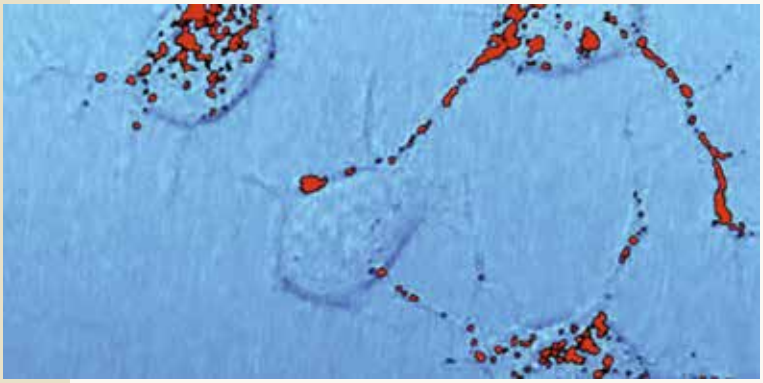


FIGURA 1 **Assoni nella caratteristica forma a "collana di perle"**

DIFFUSIONE IATROGENA

Nel 2015 ha iniziato a svilupparsi anche l'ipotesi di una diffusione "simil-infettiva" della malattia di Alzheimer.
Tale ipotesi, trascinatasi fino a tempi recenti con le più varie interpretazioni (17), era partita da uno studio condotto da ricercatori dell'University College di Londra (18) su giovani soggetti trattati con ormoni della crescita ricavati da pineale di cadavere. Da adulti avevano sviluppato una CJD e all'esame autoptico il loro encefalo presentava tipiche placche di amiloide.
Il riscontro non era poi così sorprendente dato che già 5 anni fa era nota la possibilità di transfettare il topo con cellule cerebrali ricavate da pazienti Alzheimer. Ma il vero interrogativo suscitato da quello studio era piuttosto il rischio di una trasmissibilità chirurgica della malattia, un dubbio dissipato solo l'anno scorso da un gruppo di ricercatori anglo-americani e giapponesi di Londra, Boston e Wako con uno studio pubblicato su *Nature* (19) che scongiura una trasmissibilità iatrogena di questo tipo, dato che il trapianto di pineale da cadavere è stato abbandonato proprio dal 2015 a favore dell'uso di ormoni sintetizzati in laboratorio.
I ricercatori ribadiscono comunque cautela: esaminando soggetti sottoposti all'intervento hanno infatti riscontrato la presenza di proteine Aβ40, Aβ42 e tau, cioè degli elementi base per la formazione degli aggregati caratteristici della malattia di Alzheimer. Il dato può essere compatibile con una trasmissibilità della malattia ancora da verificare, ma allo stesso tempo lascia aperta la strada a una possibile iatrogenicità anche nelle proteinopatie che chiama in causa le pratiche di esplorazione bioptica dell'appendice praticate nella malattia di Parkinson per la ricerca di focolai di alfa-sinucleina (20). Se l'ipotesi iatrogena può avere fondamento, una metodica d'indagine che riduce eventuali rischi è quella che i ricercatori della Mayo Clinic diretti da Charles Adler hanno introdotto per primi valutando la concentrazione di alfa-sinucleina nella saliva (21): i dati preliminari del loro studio sono stati presentati all'AAN 2013 di San Diego e pubblicati l'anno dopo su *Neurology* (22). La pratica è stata introdotta nel 2016 anche in Italia dal gruppo dell'Università La Sapienza di Roma, diretto da Alfredo Berardelli (23).
Uno studio pubblicato nel 2015 su *Nature* (24) aveva indicato l'alfa-sinucleina come fonte di diffusione simil-prionica della malattia a seguito della perdita della sua struttura elicoidale alfa attraverso un processo di misfolding, che peraltro era stato già segnalato dai ricercatori dell'University of South Florida di Tampa (25) e ancor prima da Heiko Braak della Goethe University di Francoforte (26). L'ipotesi di Braak si fondava sul trasporto vagale anterogrado dell'alfa-sinucleina dall'intestino, sua principale sede d'origine, alla pars compacta ventrale della

substantia nigra, sua principale area target (27).
Tale tipo di propagazione è stata riproposta nel 2011 dal gruppo di Benjamin Dehay dell'Università di Bordeaux (28), nel 2013 da Anthony Lang (29) e poi indirettamente confermata nel 2017 (30) dai ricercatori del Karolinska Institutet di Stoccolma che hanno verificato come, dopo vagotomia eseguita per altre cause come ad es. ulcera duodenale, il rischio di malattia di Parkinson si riduca.
Un recentissimo studio della State University di New York (31) ha evidenziato che nel trasporto assonale dell'alfa-sinucleina gioca un ruolo fondamentale la sua regione centrale idrofobica risultata essenziale anche per la sua aggregazione e nota come NAC, acronimo di non-amyloidal component.
Per quanto il rapporto fra NAC e proteine motrici chinesina e dyneina fosse stato in realtà rilevato da tempo (32), non è tuttora chiaro come i deficit di trasporto assonale possano contribuire alla malattia di Parkinson, sulla quale nemmeno la vagotomia esercita una profilassi totale (33). È verosimile supporre che le fonti di sinucleina mutata siano molteplici, tant'è che un'altra comune sede di verifica bioptica sono infatti le ghiandole salivari sottomandibolari.
L'ipotesi iatrogena ha coinvolto anche le malattie neurodegenerative: nel simposio Dynamic aspects of amyloid-β del XII European Congress of Neuropathology (http://www.ecnp2020.dk/) che si terrà dal 3 al 6 giugno 2020 a Odense, vicino Copenaghen, è prevista una presentazione sul rischio di diffusione della β-amiloide in relazione al suo stato di aggregazione (34).

UNA VIA ULTIMA COMUNE CLINICA

"La comprensione dei determinanti molecolari che permettono un migliore inquadramento dei meccanismi che regolano progressione e regionalizzazione dei processi degenerativi (si pensi ai loci di elezione della neurodegenerazione e velocità di progressione di demenza di Alzheimer, demenza frontotemporale o demenza a corpi di Lewy) sta subendo un'affascinante accelerazione - commenta Stefano Sensi, direttore del Unità di Neurologia Molecolare del Centro di Studi e tecnologie avanzate dell'Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara. "Lo studio di tali meccanismi non ci deve peraltro distogliere da una visione olistica, orientata ai principi della 'systems biology' e della 'network medicine' (Loscalzo https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31014954) perché appare sempre più evidente che le proteinopatie e i processi neurodegenerativi agiscono spesso in sinergia e, come dimostra l'importante lavoro di Boyle e coll. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30421454), è ormai assai raro trovare elementi anatomopatologici puri. Dobbiamo dunque accettare la sfida della complessità a cui i continui progressi in campo neurobiologico, neuropatologico e clinico ci mettono di fronte in maniera ineludibile".

Bibliografia

1) Chaiamarit T et al. *Aggregate-mediated Intracellular Transport Impairments.* https://plan.core-apps.com/ascbembo2019/abstract/7ea453f7-ee64-42d4-8270-82cfb83fbbaf

2) American Society for Cell Biology/European Molecular Biology Organization annual meeting. Washington D.C., December 10, 2019, https://www.ascb.org/2019ascbembo.

3) Encalada SE et al. *Stable Kinesin and Dynein Assemblies Drive the Axonal Transport of Mammalian Prion Protein Vesicles.* Cell 2011; 144 (4): 551-565.

4) University of California. San Diego. *Unraveling how prion proteins move along axons in the brain.* ScienceDaily, 22 February 2011. http://www.sciencedaily.com/releases/2011/02/110217125111.htm.

5) Chu Y et al. *Alterations in axonal transport motor proteins in sporadic and experimental Parkinson's disease.* Brain 2012; 135 (Pt 7): 2058–2073.

6) Kanaan N et al. *Pathogenic forms of tau inhibit kinesin-dependent axonal transport through a mechanism involving activation of axonal phosphotransferases.* J. Neurosci 2011; 31: 9858–68.

7) Rudrabhatla P et al. *Direct evidence of phosphorylated neuronal intermediate filament proteins in neurofibrillary tangles (NFTs): phosphoproteomics of Alzheimer's NFTs.* FASEB J 2011; 25: 3896–3905.

8) Bassil F et al. *Amyloid-Beta (Aβ) Plaques Promote Seeding and Spreading of Alpha-Synuclein and Tau in a Mouse Model of Lewy Body Disorders with Aβ Pathology*. Neuron 2019 Nov 7. doi: 10.1016/j.neuron.2019.10.010.

9) Tuttle MD et al. *Solid-State NMR Structure of a Pathogenic Fibril of Full-Length Human α-Synuclein.* Nat Struct Mol Biol 2016 May; 23(5): 409–415.

10) Cookson MR. *alpha-Synuclein and neuronal cell death*. Mol Neurodegener 2009 Feb 4; 4: 9.

11) Joppe K et al. *The Contribution of Iron to Protein Aggregation Disorders in the Central Nervous System.* Front Neurosci 2019; 13: 15. Published online 2019 Jan 22. doi: 10.3389/fnins.2019.00015-9.

12) Mochizuki A et al. *Association of Lewy bodies and glial cytoplasmic inclusions in the brain of Parkinson's disease*. Acta Neuropathologica 2002; 104 (5): 534–7.

13) Espay AJ et al. *Revisiting protein aggregation as pathogenic in sporadic Parkinson and Alzheimer disease.* Neurology 2019; 92(7): 329-37.

14) Badiola N et al. *Tau enhances α-synuclein aggregation and toxicity in cellular models of synucleinopathy.* PLoS One 2011; 6(10): e26609.

15) Dani M et al. *Tau Aggregation Correlates with Amyloid Deposition in Both Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Subjects, Tau Aggregation Correlates with Amyloid Deposition in Both Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Subjects*. Journal of Alzheimer's Disease 2019; 70(2): 455-65.

16) Chu D et al. *Pathological Changes of Tau Related to Alzheimer's Disease.* ACS Chem Neurosci 2019; 10(2): 931-944.

17) Li H et al. *Amyloid, tau, pathogen infection and antimicrobial protection in Alzheimer's disease –conformist, nonconformist, and realistic prospects for AD pathogenesis.* Translational Neurodegeneration 2018; 7: article number 34.

18) Jaunmuktane Z et al. *Evidence for human transmission of amyloid-β pathology and cerebral amyloid angiopathy*. Nature 2015; doi 10.1038/nature15369.

19) Purro SA et al. *Transmission of amyloid-β protein pathology from cadaveric pituitary growth hormone.* Nature 2018; 564: 415–9.

20) Gray MT et al. *Alpha-synuclein in the appendiceal mucosa of neurologically intact subjects.* Movement Disorders 2014; 29(8): 991–8.

21) Adler CH et al. *Peripheral Synucleinopathy in Early Parkinson's Disease: Submandibular Gland Needle Biobsy Findings*. Movement Disorders 2016; 31(2): 250-6.

22) Adler CH et al. *Submandibular gland needle biopsy for the diagnosis of Parkinson disease.* Neurology 2014; 82(10): 858–864.

23) Vivacqua G et al. *Abnormal Salivary Total and Oligomeric Alpha- Synuclein in Parkinson's Disease.* PLoS One. 2016; 11(3): e0151156.

24) Rodriguez JA et al. *Structure of the toxic core of α-synuclein from invisible crystals*. Nature 2015;525(7570): 486-90.

25) Breydo L et al. *α-Synuclein misfolding and Parkinson's disease.* Biochim Biophys Acta 2012; 1822: 261–85.

26) Braak H et al. *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease.* Neurobiology of Aging 2003; 24: 197–211.

27) Del Tredici K, Braak H. *Sporadic Parkinson's disease: Development and distribution of α-synuclein pathology.* Neuropathology and Applied Neurobiology 2015; 42(1).

28) Dehay B. *α-synuclein, a prion-like protein*. Movement Disorders 2011; 26(5): 774.

29) Lang A et al. *The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future.* Acta Neuropathol Commun 2013; 1; article number: 2.

30) Liu B et al. *Vagotomy and Parkinson disease. A Swedish register–based matched-cohort study.* Neurology 2017; 88(21): 1996-2002.

31) Anderson EN et al. *The Non-amyloidal Component Region of α-Synuclein Is Important for α-Synuclein Transport Within Axons*. Front Cell Neurosci 2020; 10 January; https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00540.

32) Utton M A et al. *Molecular motors implicated in the axonal transport of tau and α-synuclein*. J Cell Sci 2005; 118 (Pt. 20): 4645–54.

33) Svensson E et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson disease. Ann Neurol 2015; 78: 522-9.

34) Thal DR et al. *Different aspects of Alzheimer's disease-related amyloid β-peptide pathology and their relationship to amyloid positron emission tomography imaging and dementia.* Acta Neuropathol Commun 2019; 7: 178.

M e P 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

G. Zaccara , V. Esposito, D. Toni et al.

Una survey sul percorso clinico negli ospedali italiani dei pazienti con **epilessia in comorbilità** con malattie cerebrovascolari o tumori cerebrali

Neurological Sciences 2020 Jan 18. doi: 10.1007/s10072-020-04252-5.

● I pazienti con convulsioni epilettiche associate a disturbi cerebrovascolari o tumori cerebrali sono aumentati in modo consistente negli ultimi anni. Le stime indicano che le **convulsioni sintomatiche acute si manifestano in una quota variabile tra il 3 e il 6 per cento dei pazienti con ictus, e aumentano fino al 10-16 per cento dei casi di emorragie intracraniche, intracerebrali o subaracnoidee.**
Attualmente, tutti questi pazienti sono gestiti da neurologi con esperienza in epilessia (epilettologi), malattie cerebrovascolari e neuroncologia, così come da neurologi senza esperienza specifica (neurologi generalisti), nonché da medici di pronto soccorso, medici di terapia intensiva e neurochirurghi. Si tratta di un percorso clinico complesso, ma non è mai stato studiato in che modo i diversi specialisti interagiscono tra di loro nel trattamento delle convulsioni epilettiche in tali pazienti.
Per colmare questa lacuna e indagare in che modo i pazienti con queste comorbilità sono gestiti negli ospedali italiani, Gaetano Zaccara dell'Agenzia regionale di Sanità della Toscana e colleghi di altri istituti del territorio nazionale hanno condotto un sondaggio, coinvolgendo complessivamente 128 specialisti. Gli epilettologi erano responsabili del trattamento dell'epilessia in circa il 50 per cento dei casi, mentre le convulsioni acute erano trattate principalmente dai neurologi generalisti (52 per cento dei casi). Per le epilessie in comorbilità con le malattie cerebrovascolari e con i tumori cerebrali, **in circa la metà degli ospedali i medici hanno definito i Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA); in circa un quarto c'erano solo accordi informali; nei restanti ospedali non sono stati stabiliti accordi tra specialisti.**
Dall'analisi dei dati raccolti, è emerso che nel trattamento dell'epilessia in comorbilità con le malattie cerebrovascolari, sono spesso coinvolti neurologi esperti in malattie cerebrovascolari, specialisti in medicina interna e medici di pronto soccorso; i gruppi che gestiscono i casi di epilessia in comorbilità con i tumori cerebrali vedono spesso la partecipazione di neurologi generalisti, neuro-oncologi e neurochirurghi; gli epilettologi vengono inclusi solo in una piccola percentuale di ospedali.
In conclusione, il sondaggio ha confermato che le decisioni cliniche sulla popolazione di pazienti considerata sono spesso gestite da diversi specialisti. Sarebbe necessaria una nuova cultura di collaborazione e di lavoro multidisciplinare, con un adeguato ricorso ai PDTA per garantire elevati standard qualitativi nelle procedure diagnostiche e terapeutiche.

G. Santangelo, S. Cuoco, MT. Pellecchia et al.

Atrofia sistemica multipla: come evolve il profilo neuropsicologico nei pazienti affetti dai sottotipi motori di malattia

Parkinsonism and Related Disorders 2020; 70: 67-73

● Nei soggetti affetti da atrofia sistemica multipla nei sottotipi a prevalenti sintomi parkinsoniani (MSA-P) e a prevalenti sintomi cerebellari (MSA-C), si segnalano deficit cognitivi e sintomi neuropsichiatrici, studiati finora principalmente in studi trasversali. In questo studio con un anno di follow-up, Gabriella Santangelo dell'Università della Campania "Luigi Vanvitelli" e colleghi di altri istituti italiani hanno valutato l'evoluzione del profilo cognitivo e neuropsichiatrico di 29 pazienti con MSA-P e 21 con MSA-C. I pazienti messi a confronto con 30 soggetti sani sono stati sottoposti a una batteria di test e questionari neuropsicologici per valutare l'evoluzione dello stato di depressione e di apatia, al basale e dopo un anno.
Al basale, i gruppi MSA-P e MSA-C sono apparsi più depressi e apatici e hanno ottenuto risultati peggiori nei test di valutazione delle capacità di ripetizione, nonché delle funzioni esecutive e attentive rispetto ai controlli sani. I gruppi MSA-P e MSA-C non differivano tra loro in termini di variabili cognitive e scale neuropsichiatriche.
Dopo un anno, gli Autori hanno riscontrato **un significativo peggioramento della pianificazione spaziale e della velocità psicomotoria nel gruppo MSA-C e un significativo peggioramento della memoria, della pianificazione spaziale, della capacità di ripetizione e dell'autonomia funzionale nel gruppo MSA-P.** La prevalenza dell'apatia è aumentata in entrambi i sottotipi, mentre la prevalenza della depressione è risultata ridotta nei pazienti affetti da MSA-C e relativamente consistente nel gruppo a prevalenti sintomi parkinsoniani.
Secondo le conclusioni degli Autori, lo studio ha messo in luce un notevole peggioramento delle funzioni cognitive nei pazienti affetti da MSA-P e un significativo declino della velocità di elaborazione in quelli affetti da MSA-C. Questi risultati pongono l'accento sull'importanza di valutare nella pratica clinica quotidiana le caratteristiche cognitive e psichiatriche dell'MSA nell'evoluzione della malattia.

M. Allena, R. De Icco, C. Tassorelli et al.

Differenze di genere nella presentazione clinica della **cefalea a grappolo**

Frontiers in Neurology 2019 Nov 22; 10: 1220

La cefalea a grappolo colpisce prevalentemente gli uomini, anche se nel tempo si è verificata una progressiva riduzione del rapporto tra maschi e femmine. I dati sulle differenze di genere, anche se in parte discordanti, suggeriscono una sovrapposizione più marcata con le manifestazioni dell'emicrania nelle donne. Lo scopo di questo studio, condotto da Marta Allena dell'IRCCS Fondazione Mondino di Pavia e colleghi dell'Università della stessa città, era **valutare attentamente la distribuzione nei due sessi dei tipici sintomi associati all'emicrania e di altre caratteristiche della malattia in una popolazione clinica ampia e ben caratterizzata di soggetti con cefalea a grappolo.** Sono stati arruolati pazienti regolarmente seguiti presso il Centro cefalee del Mondino che hanno partecipato a un incontro sul tema tra settembre 2016 e ottobre 2018. Ai soggetti è stato chiesto di compilare un questionario semi-strutturato focalizzato sulla presenza di sintomi associati all'emicrania, familiarità per l'emicrania e, per le donne, relazione tra insorgenza di cefalea a grappolo ed eventi riproduttivi della loro vita. I dati sono stati confrontati e integrati con quelli registrati nel tempo nel database dell'Istituto, che comprendevano dati demografici e caratteristiche cliniche dei pazienti. L'outcome primario era la distribuzione sulla base del genere dei soggetti che soddisfacevano i criteri ICHD-III per i sintomi associati all'emicrania. Gli outcome secondari erano la distribuzione di genere dei singoli sintomi associati all'emicrania e di altre caratteristiche della malattia incluse nel questionario e/o nel database clinico. Complessivamente, sono stati analizzati i dati di 163 uomini (età media 41,46 ± 10,37) e 87 donne con cefalea a grappolo (età media 42,24 ± 11,95). In primo luogo, non è emersa una diversa distribuzione tra i sessi in termini di misura dell'outcome primario (F: 73,6 per cento, M: 65,6 per cento, p =0,200). Tuttavia, i dati sull'insorgenza dei singoli sintomi mostrano che nausea e osmofobia riguardavano più frequentemente le donne, così come ptosi e congestione nasale, mentre l'arteria temporale ingrossata è stata segnalata più frequentemente negli uomini. La distribuzione del dolore tendeva a essere maggiore nelle donne, e si estendeva più frequentemente alle regioni zigomatiche, parietali e frontali. Nelle donne, la durata media degli attacchi è risultata più lunga rispetto agli uomini, e la loro insorgenza spesso corrispondeva a momenti di importanti cambiamenti ormonali (menarca, postpartum, menopausa). Concomitanti malattie tiroidee e disturbi psichiatrici sono stati osservati più frequentemente nelle donne, mentre l'abitudine al fumo e il russamento erano riferiti da una quota più elevata di uomini. **I risultati confermano l'esistenza di differenze di genere nella cefalea a grappolo e aggiungono alcune nuove informazioni** che corroborano l'ipotesi di una somiglianza fenotipica più stretta tra cefalea a grappolo ed emicrania nel sesso femminile. Queste osservazioni sono rilevanti per far avanzare le conoscenze sulla fisiopatologia del disturbo, nonché per una definizione diagnostica più raffinata e una migliore gestione della malattia.

A. Calvo , R. Vasta, U. Manera et al.

Il ruolo prognostico della capacità vitale lenta nella **sclerosi laterale amiotrofica**

Journal of Neurology 2020 Feb 12; doi:10.1007/s00415-020-09751-1

In questo studio, Andrea Calvo dell'Università di Torino e colleghi di altri istituti piemontesi hanno voluto confrontare il ruolo prognostico della capacità vitale lenta (SVC) e della capacità vitale forzata (FVC) alla diagnosi nei soggetti con SLA. Hanno incluso tutti i pazienti del registro SLA del Piemonte e della Valle D'Aosta (PARALS) a cui è stata diagnosticata la malattia tra il 1995 e il 2015 e che sono stati sottoposti a spirometria alla diagnosi, considerando come parametro di sopravvivenza il tempo al decesso o alla tracheotomia, oltre alla sopravvivenza a 12 e 18 mesi, per poter fare un confronto con tipici periodi di studio dei trial clinici. Per valutare il ruolo prognostico di FVC e SVC, gli Autori hanno utilizzato modelli di regressione di Cox del rischio proporzionale aggiustati per sesso, età alla diagnosi, ritardo diagnostico, sito di insorgenza e punteggio totale nell'edizione rivista dell'Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale al momento della diagnosi. Durante il periodo di studio, la spirometria alla diagnosi è stata eseguita in 795 pazienti con SLA. Di questi, 416 sono stati sottoposti sia a misurazione di FVC che di SVC, mentre gli altri solo a FVC. Dall'analisi è emerso che **i valori di FVC e SVC erano altamente correlati tra loro nella popolazione generale (r = 0,92) e leggermente meno nei pazienti con esordio bulbare (r = 0,86).** I valori di FVC e quelli di SVC hanno dimostrato ruoli prognostici comparabili, con valori di HR pari a 1,83 e a 1,88, rispettivamente. Quando si considerano i caratteristici tempi dei trial clinici, i valori di HR sono rimasti simili e inversamente proporzionali ai valori di FVC e SVC. In conclusione i valori di **FVC ed SVC alla diagnosi possono essere usati in modo intercambiabile come predittori indipendenti di sopravvivenza sia in ambito clinico, sia di ricerca.**

IN BREVE

- L'immunoterapia si sta affermando come una delle opzioni di trattamento più promettenti in ambito oncologico. Per alcune forme di tumore, questo tipo di terapia ha rappresentato davvero una svolta, rivoluzionando la prognosi e la sopravvivenza libera da malattia. Il carcinoma polmonare non a piccole cellule e il melanoma sono i due tumori che hanno potuto trarre maggiore beneficio dall'immunoterapia.
- Le reazioni avverse dell'immunoterapia a carico del sistema nervoso non sono molto frequenti.Tale evenienza andrebbe considerata però, nel caso di pazienti oncologici trattati con immunoterapia e che manifestano segni o sintomi neurologici. Le manifestazioni a carico del SNC o SNP dovrebbero essere gestite tempestivamente, con approcci specifici in modo da limitarne l'impatto clinico.

GLI AUTORI

Federica Cencini, Amedeo De Grado, Alberto Priori

Clinica Neurologica III, Università degli Studi di Milano, Polo Universitario San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

IMMUNOTERAPIA ONCOLOGICA

Le reazioni avverse neurologiche

Tra le diverse opzioni terapeutiche antitumorali, l'immunoterapia si è affermata come trattamento di prima linea per sempre più numerose indicazioni. L'immunoterapia si basa sull'attivazione del sistema immunitario per indurre una risposta anti-tumorale. Le strategie terapeutiche comprendono: 1) Immunomodulatori: inibitori del check-point, citochine e adiuvanti; 2) Immunoterapia cellulare: Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL); Engineered T Cell Receptor (TCR); Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell; Natural Killer (NK) Cell; 3) Vaccini anti-cancro; 4) Virus oncolitici; 5) Anticorpi ad azione mirata.
Nonostante ancora siano presenti limitazioni nell'applicazione clinica di alcuni degli approcci predetti, l'immunoterapia ha consentito di ottenere l'incremento di sopravvivenza rispetto alle terapie tradizionali, avendo il potenziale per diventare un trattamento più preciso, personalizzato ed efficace (1).

Cancro e sistema immunitario

Il rapporto tra sistema immunitario e cancro è caratterizzato da un processo dinamico definito "cancer immunoediting", concetto che descrive le numerose interazioni in atto tra le due parti. Il sistema immunitario svolge azioni contrapposte: oltre a prevenire e controllare il cancro, in accordo con l'ipotesi dell'immunosorveglianza di Burnet e Thomas, esso può anche plasmarlo e promuoverne lo sviluppo. Il processo prevede tre fasi: 1) Eliminazione: il sistema immunitario innato (macrofagi e granulociti attraverso la secrezione di TNF-a, IL-1, IL-12 e ROS) e adattativo (LT CD8+ e NKT) collaborano per individuare ed eliminare le cellule tumorali prima della loro manifestazione clinica. 2) Equilibrio: il sistema immunitario mantiene il cancro in uno stato di quiescenza funzionale attraverso sia un equilibrio tra citochine anti-tumorali (IL-12 e IFN-g) e citochine promuoventi il tumore (IL-10 e IL-23) che il mantenimento di cellule T effettrici in uno stato di anergia funzionale. 3) Evasione: terza e ultima fase in cui il tumore, immunologicamente modellato, cresce progressivamente e si manifesta clinicamente. Tale processo avviene attraverso una serie di meccanismi quali: ridotto riconoscimento immunitario, espressione di molecole di aumentata sopravvivenza e sviluppo di un microambiente tumorale immunosoppressivo (2).

⊙ IMMUNOTERAPIA: MECCANISMI E INDICAZIONI

Inibitori del check-point immunitario

I check-point immunitari sono elementi del sistema immunitario fondamentali per modulare la qualità della risposta immunitaria contro le infezioni e per il mantenimento

dell'auto-tolleranza nei tessuti periferici. Essi consistono in molecole che trasmettono segnali costimolatori e coinibitori che regolano la risposta T cellulare a seguito dell'interazione tra T Cell Receptor e l'antigene. Nel microambiente tumorale si osserva in particolare un'iperespressione di checkpoint inibitori, quali CTLA-4 e PD-1, che contribuiscono all'immunosoppressione, per questo rappresentano dei bersagli farmacologici la cui inibizione comporta la stimolazione del sistema immunitario (3).

Anti CTLA-4

CTLA-4 è una molecola espressa sulla superficie delle cellule T CD8 e cellule T regolatorie, interagisce con i suoi ligandi CD80 e CD 86 (competendo con CD28) diminuendo l'attivazione delle cellule T e trasmettendo segnali inibitori.

- Ipilimumab: melanoma.

Anti PD-1/PD-L1

PD-1 (programmed cell death protein 1) è un recettore co-inibitore espresso da diverse cellule immunitarie: linfociti T e B, cellule NK e cellule soppressorie di derivazione mieloide (MDSCs). Il legame con i suoi ligandi PD-L1 e PD-L2 (programmed death-ligand) porta all'esaurimento e all'apoptosi delle cellule T. Inoltre l'interazione PD-1/PD-L1 sembra renda le cellule tumorali resistenti alla lisi da parte dei linfociti T citotossici e all'apoptosi indotta da Fas.

Anti PD-L1

- Atezolizumab: carcinoma uroteliale e carcinoma polmonare non a piccole cellule;
- Avelumab: carcinoma a cellule di Merkel;
- Durvalumab: carcinoma polmonare non a piccole cellule.

Anti PD-1

- Nivolumab: melanoma; carcinoma polmonare non a piccole cellule; carcinoma a cellule renali; linfoma di Hodgkin; carcinoma squamoso della testa e del collo; carcinoma uroteliale;
- Pembrolizumab: melanoma; carcinoma polmonare non a piccole cellule.

Inibitori del proteasoma

Il proteasoma è un complesso multiproteico deputato alla degradazione delle proteine cellulari in concerto con il processo di ubiquitinizzazione, svolgendo quindi un ruolo fondamentale per il mantenimento della progressione del ciclo cellulare, la riparazione del DNA, l'apoptosi e la risposta allo stress nella cellula. Le cellule maligne avendo un alto tasso di proliferazione, necessitano di maggiore sintesi proteica e quindi di eliminazione delle proteine malripiegate. Gli inibitori del proteasoma agiscono con una serie di meccanismi che portano alla tossicità delle cellule maligne, tra cui l'accumulo di IκB con conseguente blocco di NF-κB, che gioca un ruolo fondamentale nella sopravvivenza e proliferazione delle cellule maligne, attraverso ad esempio l'aumento dell'espressione delle molecole di adesione ICAM1 e VCAM1; blocca inoltre l'espressione del VEGF con conseguente riduzione dell'angiogenesi e inibizione di alcune citochine (4).

- Bortezomib: mieloma multiplo; linfoma a cellule mantellari;
- Carfilzomib: mieloma multiplo;
- Ixazomib: mieloma multiplo (+lenalidomide e desametasone).

Anticorpi ad azione mirata

La terapia anticorpale è definita come immunoterapia passiva perché ha come obiettivo diretto la cellula tumorale, in cui può provocare disregolazione dei pathways cellulari o favorirne l'eliminazione da parte delle cellule del sistema immunitario. Un passaggio successivo ha visto l'elaborazione degli anticorpi coniugati a farmaci (ADCs) con azione antineoplastica e che vengono rilasciati al momento del legame con la cellula maligna. Altro nuovo tipo di terapia anticorpale sono gli anticorpi bispecifici formati dalla combinazione di due diversi anticorpi, capaci quindi di legare due target diversi, tra questi ci sono i Bispecific T cell engagers o BiTEs, capaci di legare cellula tumorale e cellula T e pertanto considerati immunoterapia attiva perché hanno come bersaglio direttamente le cellule immunitarie (1,5).

Anticorpi monoclonali

- Bevacizumab: ha come obiettivo il pathway VEGF/VEGFr inibendo l'angiogenesi tumorale. Approvato per: carcinoma metastatico del colon o del retto; carcinoma mammario metastatico; carcinoma polmonare non a piccole cellule, carcinoma renale avanzato e/o metastatico; carcinoma ovarico epiteliale; carcinoma delle tube di Falloppio; carcinoma peritoneale primario; carcinoma della cervice.

Anticorpi coniugati a farmaci

- Brentuximab: anticorpo monoclonale anti-CD30 legato all'agente antimicrotubulare monometilauristatina E (MMAE) che rilascia nella cellula tumorale con conseguente apoptosi. Approvato per linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ e linfoma anaplastico a grandi cellule.

Anticorpi bispecifici

- Blinatumomab: ha come obiettivi CD19 sulle cellule tumorali e CD3 sulle cellule T. Approvato per leucemia linfoblastica acuta.

Terapia adottiva a cellule T

La terapia adottiva a cellule T o immunoterapia cellulare utilizza i linfociti T, arricchiti o geneticamente manipolati, per riconoscere ed eliminare le cellule tumorali. In questa categoria è compresa la terapia TIL (tumor-infiltrating lymphocyte): linfociti che hanno già infiltrato il tumore sono prelevati da un campione chirurgico, attivati ed espansi per essere poi reinfusi nel paziente dopo linfodeplezione chemioterapica indotta. Le cellule T trasferite mantengono specificità per gli antigeni tumorali espressi in superficie dal complesso MHC-1. Altra tipologia è la terapia engineered T cell receptor (TCR) che consiste in cellule T

circolanti prelevate dal paziente, ed equipaggiate con T cell receptor ad alta specificità per gli antigeni associati ai tumori. In entrambe le terapie TIL e TCR, i linfociti possono riconoscere ed eliminare le cellule tumorali solo tramite antigeni presentati con il complesso MHC; per superare questa limitazione è stata elaborata la terapia CARs (Chimeric antigen receptors) Tcell: cellule T equipaggiate con proteine ricombinanti dotate di un dominio di legame con l'antigene, un dominio trans-membrana e un dominio di segnale intracellulare, con possibile associazione di domini costimolatori; questo consente alle cellule T di riconoscere target indipendenti dal complesso MHC tra cui glicolipidi, proteine e carboidrati (2).

Terapia CAR T cells

- Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®): cellule T anti CD19. Approvato per linfoma diffuso a grandi cellule B e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B;
- Tisagenlecleucel (Kyrmriah®): cellule T anti CD19. Approvato per leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B e linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL).

Prognosi in era pre e post-immunologica

L'immunoterapia ha rivoluzionato il trattamento tradizionale del cancro, mostrando un enorme potenziale nell'induzione di risposte significative e durature, in corso di valutazione da parte di molti trials. Uno dei tumori che ne ha tratto beneficio è il carcinoma polmonare non a piccole cellule. Il cancro del polmone con 2,094 milioni di nuovi casi nel mondo nel 2018, rappresenta l'11,6 per cento dei nuovi casi di tumore e il carcinoma polmonare non a piccole cellule rende conto dell'85 per cento di questi. Dopo essere stati trattati per anni esclusivamente con chemioterapia citotossica, ad eccezione di quelli con mutazioni EGFR e ALK, gli ICIs (inibitori del check point immunitario) hanno modificato gli standard terapeutici, incrementando la prognosi dei pazienti: migliore sopravvivenza totale, tasso di risposta e sopravvivenza libera da malattia (6). Attualmente gli ICIs sono il trattamento di riferimento di seconda linea e parte essenziale del trattamento di prima linea sia da soli come il pembrolizumab, per pazienti con ≥50 per cento di cellule tumorali che esprimono PD-L1, che in diversi regimi di combinazione con chemioterapici (7). Un altro tumore di cui l'immunoterapia ha rivoluzionato il trattamento è stato il melanoma, che conta 300.000 nuovi casi nel mondo nel 2018, mostra un'incidenza in aumento, con il 20 per cento circa dei pazienti diagnosticati che svilupperanno una malattia metastatica. Gli anticorpi monoclonali anti CTLA-4 hanno mostrato un incremento del tasso di sopravvivenza a 10 anni dal 10 al 22 per cento (8). Inoltre il trial KEYNOTE-001 ha osservato con pembrolizumab un tasso di sopravvivenza totale a 5 anni del 34 per cento in tutti i pazienti e del 41 per cento nei pazienti senza precedente trattamento, confermandone una duratura attività anti-tumorale e una buona tollerabilità (9).

Per quanto riguarda i tumori ematologici, l'ibrutinib, un inibitore della tirosina chinasi di Bruton (BTK), rappresenta la prima linea di trattamento per la leucemia linfatica cronica, con trials che hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza rispetto ai soli regimi di chemioterapia (10). Il trattamento con pembrolizumab del linfoma di Hodgkin classico refrattario recidivante, ha messo in evidenza un miglioramento del tasso di risposta generale e diversi trials sono in corso per valutare gli immunoterapici in più precoci linee terapeutiche. Anche la terapia CAR-T cells, uno dei più innovativi esempi di terapia antitumorale personalizzata, è attualmente approvato come terapia di terza linea per alcuni tipi di linfomi e leucemie sopra citati, mentre si sta studiando l'utilizzo in combinazione con ICIs per potenziarne l'efficacia e la sopravvivenza libera da recidive.

Nonostante l'impatto degli immunoterapici sia stato più importante per le patologie ematologiche, sempre più tipi di cancro, precedentemente considerati non immunogenici e quindi poco suscettibili all'immunoterapia, sembrerebbero poter beneficiare dell'immunoterapia come, per esempio, il carcinoma della mammella metastatico triplo negativo HER2 neu positivo o il cancro del pancreas (8).

⊙ REAZIONI AVVERSE NEUROLOGICHE DEGLI IMMUNOTERAPICI

L'incidenza complessiva delle reazioni avverse neurologiche alla terapia antiblastica con inibitori del checkpoint si attesta tra il 2 e il 4 per cento (11). Più nello specifico, quelle di grado 1 e 2 (più lievi) quali cefalea, vertigini e parestesie (per il coinvolgimento delle piccole fibre sensoriali in un contesto di neuropatia periferica) occorrono nel 6-12 per cento dei pazienti e non determinano quasi mai una discontinuazione della terapia (12). D'altro canto le reazioni avverse di grado 3 e 4 (più severe) come ad esempio miopatie infiammatorie, miastenia gravis, meningiti asettiche, encefaliti autoimmuni, sclerosi multipla e PRES si riscontrano in meno dell'1 per cento dei casi (13) andando dallo 0,2-0,4 per cento in caso di trattamento con pembrolizumab o nivolumab allo 0,3-0,8 per cento in caso di terapia con ipilimumab. È stato altresì osservato un effetto sinergico-detrimentale allorquando si è utilizzata una combinazione di farmaci anti-CTLA4 e anti PD-1 (ad esempio ipilimumab più nivolumab) con una percentuale di incidenza di effetti avversi variante tra il 2,4 e il 14 per cento (14). In uno studio di farmacovigilanza sono stati analizzati i dati di 18.518.994 pazienti con effetti avversi neurologici dopo terapia con ICI ed è emerso che le encefalomieliti e le meningiti colpiscono pazienti mediamente più giovani (media età 58,6 e 56,3 anni, rispettivamente) se comparate con la miastenia gravis e la GBS (media 70,3 e 65 anni, rispettivamente). Le neoplasie più comunemente associate all'insorgenza di reazioni avverse

neurologiche sono state il cancro del polmone (33 per cento di tutti i casi; n =188/574) e il melanoma (36 per cento; n =206/574) (39).
In uno studio pubblicato nel 2014, che ha visto 36 pazienti con B-ALL refrattaria alla terapia convenzionale essere trattati con un ciclo di 4 settimane di infusione continua di blinatumomab (anticorpo bi specifico BiTE), il 17 per cento ha sviluppato effetti avversi neurologici condizionanti l'interruzione del trattamento. In particolare cinque su sei pazienti hanno avuto eventi avversi di grado 3 con tremore, afasia, confusione e convulsioni (15). Altri studi concludono per una tossicità neurologica complessiva (centrale e periferica) del 60 per cento, con tempo medio di insorgenza di 2 settimane a seguito di terapia con blinatumomab. Studi effettuati su bambini di età inferiore ai 2 anni hanno dimostrato che la tossicità neurologica non è diversa, in termini di percentuale, rispetto ai gruppi di altre età, tuttavia gli effetti indesiderati più comunemente riportati sono risultati essere agitazione, cefalea, insonnia, sonnolenza, irritabilità. Menzione a parte sembra meritare l'ipokaliemia che si è presentata nel 50 per cento dei bambini al di sotto dei due anni trattati con blinatumomab mentre questo effetto si è osservato solo nel 15-20 per cento nelle coorti pediatriche di altre età e negli adulti (17 per cento) (16). Altri effetti indesiderati del blinatumomab sono risultati essere tremore (a riposo, intenzionale, essenziale), letargia, alterazioni dello stato mentale (ad es. stupor e sonnolenza), vertigini, convulsioni (crisi cloniche e atoniche), afasia e disturbi del linguaggio, ipoestesia, nevralgia trigeminale, paralisi del nervo abducente e del nervo faciale. Il tempo medio di insorgenza è stato 2 settimane e la maggior parte degli eventi si è risolta dopo sospensione farmacologica (45).

Coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale

Encefaliti. Quadri di encefalite caratterizzati da confusione, afasia, agitazione, convulsioni, disturbi della marcia o della postura sono stati riscontrati in 6 su 3.763 pazienti trattati con ICI durante uno studio clinico. Di questi 6 eventi, uno è risultato fatale malgrado la terapia steroidea aggressiva. Dei restanti 5 casi, 4 si sono risolti senza sequele nei successivi 5-21 giorni dalla sospensione della terapia mentre il quinto si è mostrato meno responsivo, con miglioramento marginale e persistenza di reliquati neurologici (14). Altri studi suggeriscono una percentuale maggiore di incidenza (0,1-0,2 per cento) e sottolineano la possibilità che l'insorgenza di encefalite sia da correlare alla presenza di anticorpi anti-recettore del glutammato NDMA (NMDAR) in linea con quanto riscontrato in altre encefalopatie autoimmuni o, altresì, alla presenza di anticorpi anti-Hu (17) con meccanismo patogenetico simile a quello descritto per le patologie paraneoplastiche. Il meccanismo suggerito è quello della mimesi molecolare in quanto, nei pazienti con melanoma, il gene GRIN2A (codificante per la subunità GluN2A dell'NMDAR) è spesso mutato. In condizioni di normalità questo non porta a una risposta autoimmunitaria, ma quando i farmaci antiblastici deregolano il sistema immunitario, viene slatentizzata un'abnorme risposta contro il self cui segue la produzione di anticorpi che colpiscono parimenti le cellule del melanoma e le cellule del SNC (18,19). Nonostante quanto appena affermato, uno studio ha evidenziato maggiore propensione allo sviluppo di quadri di encefalite autoimmune nei pazienti trattati con ICI e con una neoplasia primitiva polmonare piuttosto che cutanea. Ciò lascia aperta la possibilità che siano implicati meccanismi ancora non noti nello sviluppo di encefaliti antiblastico- e immuno-correlate. L'età media di insorgenza varia tra i 58,6 e i 65 anni, a seconda degli studi considerati. La latenza media di decessi in diversi studi è stata di 60,8 giorni (39).
Valutazioni circa la tollerabilità del blinatumomab sono state effettuate in due studi a braccio singolo seguendo 137 pazienti trattati per B-ALL con minimal residual disease. L'età media della popolazione era 45 anni (range 18-77 anni). Un quadro di encefalopatia caratterizzata da disordini cognitivi, ottundimento del sensorio, disturbo dell'attenzione, letargia, leucoencefalopatia, disturbi mnesici, sonnolenza ed encefalopatia tossica si è riscontrato in 14 pazienti (10 per cento del totale) di cui 6 (4 per cento) con grado di compromissione > 3 (45).
Con la terapia CAR-T cells è stata osservata una serie di effetti avversi neurologici, che possono essere riuniti sotto il nome di CRES (CAR T-cell related encephalopathy syndrome) e che comprendono: delirium, allucinazioni, alterazioni dello stato di coscienza, tremori, atassia, afasia, mioclono, sonnolenza, convulsioni. Possono causare anche edema cerebrale, dimostratosi mortale in un piccolo numero di pazienti (50). In un follow up a lungo termine su 53 pazienti con recidiva di LLA a cellule B, effetti neurotossici di grado 2 si sono verificati nel 2 per cento dei casi, di grado 3 nel 36 per cento e di grado 4 nel 6 per cento, con un maggior rischio di sviluppo in presenza di un alto carico di malattia (>5 per cento di blasti nel midollo osseo o malattia extramidollare) (51). Il tempo d'insorgenza può variare da un giorno fino a 3-4 settimane successive all'infusione della terapia. La tossicità è generalmente reversibile e si risolve spontaneamente nella maggior parte dei casi, tuttavia può talvolta richiedere una terapia immunosoppressiva e cure intensive. La patogenesi non è completamente chiara, la gravità della neurotossicità correla con quella della sindrome da rilascio di citochine, l'effetto avverso più comune; tuttavia non necessariamente i due eventi si sviluppano contemporaneamente, suggerendo una patogenesi indipendente, ma con fattori causali condivisi (50).
Meningite asettica. Quest'ultima sembra insorgere tipicamente nelle prime 7 settimane di trattamento e nello 0,1-0,2 per cento dei casi utilizzando antiblastici inibitori del

checkpoint (14,20). In questi casi il percorso diagnostico può essere facilitato dall'analisi del liquor cefalorachidiano (che si presenta con pleiocitosi linfocitaria) e dall'utilizzo della RMN, che mostra enhancement meningeo diffuso (21). La sintomatologia tipicamente comprende rigor nucalis, nausea, fotofobia, vomito, delirium. Il trattamento preferenziale è stato la somministrazione endovena di steroidi. Questa complicanza è stata più frequentemente osservata nei pazienti trattati con ICI e aventi un melanoma cutaneo metastatico; il tempo medio di decesso è stato di 42 giorni. L'età media di insorgenza è stata 56,3 anni (39). La meningite asettica è una rara quanto grave complicanza della terapia con cetuximab, un anticorpo monoclonale chimerico IgG1 contro l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR); il primo caso risale al 2000 in un trial di fase I (46) e a oggi sono stati descritti 8 casi in totale. I sintomi (cefalea frontale, iperpiressia >38°C, rigidità nucale, fotofobia) sono insorti sempre durante la prima somministrazione suggerendo una risposta dose-dipendente sebbene una reazione idiosincratica non possa essere esclusa.

Sclerosi multipla. Considerata l'oramai ampiamente accettata genesi immunomediata della SM, non stupisce che quest'ultima possa essere non solo esacerbata (22), ma addirittura talvolta causata (23) dall'utilizzo di farmaci quali anti PD-1 e CTLA-4. A latere della sclerosi multipla, altre patologie demielinizzanti quali neurite ottica e mielite trasversa possono manifestarsi da settimane a mesi dopo il trattamento con pembrolizumab, nivolumab e ipilimumab (18). Una delle ipotesi proposte per spiegarne l'insorgenza è che, in condizioni infiammatorie, PDL1 venga espresso sulla superficie degli astrociti e della microglia; dal momento che gli inibitori di PD e PDL1 impediscono lo switch-off fisiologico, la somministrazione di farmaci inibenti tale processo porterebbe a un aumento della risposta infiammatoria locale nel SNC (18).

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES). Diversi farmaci antiblastici di nuova generazione sembrano in grado di indurre questa sindrome. Secondo alcuni Autori il primum movens sarebbe da ricercare in una disregolazione del flusso ematico cerebrale alla corteccia posteriore abbinata a un'infiammazione locale del SNC. La PRES è legata a doppio filo all'ipertensione arteriosa (spesso indotta dalla terapia) (24) e al successivo insorgere di edema cerebrale. Secondo altri Autori alla deregolazione del flusso si accompagnerebbe anche una disfunzione endoteliale causata da tossine endogene e/o esogene circolanti (25). Indipendentemente dal meccanismo patogenetico, il corteo sintomatologico più comune è rappresentato da cefalea, confusione, cambiamenti del visus, crisi epilettiche e deficit neurologici focali. I farmaci che più spesso si sono resi responsabili di tale sindrome sono stati bevacizumab (anti-VEGF) (26), ipilimumab, nivolumab e pembrolizumab (sia singolarmente che in associazione) (27,28,29). A oggi tuttavia esistono poche revisioni sistematiche della letteratura che permettano di desumere l'incidenza cumulativa di tale effetto collaterale il quale sembrerebbe attestarsi intorno all'1 per cento dei pazienti trattati (26).

> **"L'incidenza delle reazioni avverse neurologiche alla terapia antiblastica con ICI si attesta tra il 2 e il 4 per cento"**

Coinvolgimento del Sistema Nervoso Periferico

Miastenia gravis. In uno studio del 2017 che ha reclutato 10.277 pazienti con neoplasia e trattati con ipilimumab o nivolumab, si è osservata l'insorgenza di 12 casi di MG de novo. In particolare, è emerso che nessun caso di MG è insorto durante il trattamento con ipilimumab, ma tutti i casi sono insorti durante il trattamento con nivolumab, senza apparenti preferenze di sesso (6 uomini e 6 donne). Il tempo di insorgenza medio è stato tra le 7 e le 11 settimane. Come controllo sono stati scelti 105 pazienti con MG idiopatica (iMG). Quando si è proceduto a effettuare un'analisi comparativa fra i due gruppi di pazienti (nivoMG vs iMG), si è notata la maggiore prevalenza di sintomi bulbari e di crisi miasteniche nei soggetti affetti da nivoMG; inoltre 10 dei pazienti nivoMG sono risultati positivi agli anticorpi anti-acetilcolina. In ultimo, i livelli di CK erano marcatamente elevati nel gruppo di pazienti con nivoMG, raggiungendo una media di 4.799 IU/l (30). Vi sono evidenze che gli inibitori del checkpoint possano anche esacerbare una MG presistente precipitando crisi miasteniche (evidenze più forti con il pembrolizumab) (31). Uno studio di farmacovigilanza pubblicato nel 2018 ha messo in luce altre caratteristiche della MG ICI-indotta; si è visto, ad esempio, che il tempo medio di insorgenza è stato di 29 giorni, più rapido rispetto a tutti gli altri effetti indesiderati neurologici osservati (prevalentemente Guillan-Barrè, meningite asettica ed encefaliti, con una media di 61-80 giorni). A latere è stata osservata anche la percentuale più alta di decessi nei pazienti che hanno sviluppato quadri miastenici o miasteniformi (44/228, 19,3 per cento della miastenia vs 51/444, 11,5 per cento delle altre complicanze) con il fatal rate più elevato presentato dai pazienti in cui la miastenia ha coinvolto sia il cuore (miocardite) che i muscoli (miosite): 5/8 (62,5 per cento) decessi avvenuti nei pazienti con entrambe le componenti comparati con i decessi avvenuti nei pazienti senza né miocardite né miosite (29/179; 16,2 per cento) o con miosite isolata (6/29; 20,7 per cento) o

miocardite isolata (4/12; 33 per cento) (39).

Neuropatie periferiche. L'incidenza di neuropatia periferica è estremamente variabile a seconda dei farmaci. Gli ICI complessivamente la inducono in meno dell'1 per cento dei casi ivi comprendendo la neuropatia delle piccole fibre o sindromi immuno-mediate più complesse e nosologicamente inquadrate quali Guillan-Barrè (0,1-0,2 per cento) o la polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante (CIDP) (19,32). Alcuni Autori (33) hanno proposto anche qui un meccanismo di mimesi molecolare sotteso da anticorpi anti-GM2, GM3, GD2 e GD3 presenti sia sulle cellule melanocitarie neoplastiche che sui cuscinetti mielinici. La disregolazione del sistema immunitario operato dagli ICI porterebbe, con meccanismo anticorpo mediato, alla distruzione della guaina mielinica e ciò risulterebbe in una demielinizzazione acuta o cronica. Non è chiaro quali siano i fattori modulanti che portino a un quadro a insorgenza più acuta in alcuni pazienti e più cronica in altri (13,33,34,35). Clinicamente i pazienti si sono presentati con quadri di poliradicoloneuropatia, meningoradicoloneurite con diplegia faciale, debolezza muscolare, mononeuropatie craniche (del nervo ottico, abducente o faciale) o multineuropatie (13,14,36). Il bortezomib, un inibitore del proteasoma, può indurre neuropatia nel 60-75 per cento dei pazienti trattati con protocollo di somministrazione 2 volte a settimana. Nel 15 per cento dei casi la tossicità è di grado 3 o 4 (37). Il meccanismo patogenetico sembrerebbe un danno diretto ai gangli dorsali da parte del bortezomib secondario proprio all'inibizione del proteasoma. Quest'ultimo meccanismo sembrerebbe infatti aumentare lo stress ossidativo all'interno del reticolo endoplasmatico, la disfunzione mitocondriale, le citochine proinfiammatorie intracellulari e indurre un danno del DNA all'interno dei gangli dorsali; tutto ciò si tradurrebbe in un impairment nel traffico mitocondriale, in un'alterazione del citoscheletro e in una destrutturazione dei microtubuli (49). Clinicamente i pazienti si presentano con neuropatia sensitiva dolorosa associata occasionalmente a lieve debolezza agli arti inferiori (10 per cento dei pazienti) (24). Più raramente sono presenti segni di disfunzione autonomica quali ipotensione ortostatica o costipazione (24). Studi di elettrofisiologia hanno messo in luce un quadro di danno mielinico o mielino-assonale; altri interessanti reperti sono stati iperproteinorrachia nel liquor e talvolta enhancement contrastografico delle radici dorsali in studi di imaging mediante RMN (32). La maggior parte dei sintomi regredisce entro 3 mesi dalla sospensione della terapia, sebbene quadri di grado 3 e 4 possano lasciare reliquati sensitivo-motori. Il carfilzomib sembrerebbe essere associato a una neuropatia periferica molto meno severa rispetto al bortezomib (24). In merito al brentuximab, un anticorpo contro il CD30 espresso dai linfociti B e T, la letteratura è concorde nell'affermare l'incidenza di neuropatia periferica in una percentuale di pazienti variabile tra il 36 e il 53 per cento (severa nel 10-14 per cento) (24,25) e interessante il versante motorio solo nell'11 per cento dei casi. Il tempo medio di insorgenza è di 27 settimane con regressione pressoché completa alla sospensione della terapia in solo metà dei casi. Il restante 50 per cento ha richiesto tempi molto più prolungati. Meritevole di menzione è il concetto secondo cui la neuropatia sia dipendente dalla dose cumulativa somministrata e non dalla singola somministrazione cosicché, dopo una neuropatia di grado 1, la terapia andrebbe continuata a dosi minori fin da subito (24).

I principali effetti avversi neurologici dell'immunoterapia sono illustrati in **TABELLA 1** a pagina 18.

Caso clinico

Una donna di 51 anni con melanoma metastatico trattata in prima battuta con pembrolizumab (a seguito del quale aveva sviluppato una ipofisite condizionante un ipocorticosurrenalismo secondario) e successivamente con un'associazione di trametinib-dabrafenib (inibitori chinasici). Dopo 10 mesi dell'inizio della suddetta terapia, la paziente è arrivata in pronto soccorso in stato soporoso. All'esame obiettivo si notavano impastamento del capo in tutte le direzioni di movimento, fotofobia, tremori diffusi, marezzatura cutanea da vasocostrizione e petecchie. Ai parametri vitali si segnalavano grave ipotensione (94/50 mmHg), piressia (37,2°C, ma nei giorni precedenti anche 40°C) mentre agli esami ematochimici si evidenziavano grave piastrinopenia (35.000 cell/mmc), allungamento del PT, elevazione dei lattati, PCR, di enzimi di necrosi muscolare, del D-dimero il tutto associato a deterioramento della funzionalità renale, epatica e ad alterazioni elettrolitiche di sodio e potassio. Stante la negatività per acuzie della TC encefalo e la negatività degli esami colturali per la ricerca di agenti infettivi, si concludeva per una grave reazione avversa alla terapia antineoplastica di nuova generazione o nella forma di meningite asettica o di sindrome da attivazione macrofagica (MAS) (52) o di sindrome da rilascio di citochine (CRS) (53) oppure ancora da sindrome da risposta sistemica infiammatoria (SIRS) evolutasi in multiple organ failure (MOF). La paziente è stata prima stabilizzata dal punto di vista emodinamico, dopodiché si è proceduto a sospendere la terapia domiciliare con trametinib-dabrafenib e introdurre una terapia antibiotica empirica (successivamente sospesa all'arrivo della negatività degli esami infettivologici) associata a prednisone 25 mg per una settimana con pressoché completa regressione della sintomatologia.

⊙ GESTIONE DEGLI EFFETTI AVVERSI NEUROLOGICI DEGLI IMMUNOTERAPICI

L'esperienza ancora relativamente scarsa circa l'uso di farmaci immunoterapici antiblastici condiziona l'assenza

TABELLA 1 Panoramica degli effetti avversi neurologici dei farmaci immunoterapici

MIASTENIA GRAVIS	Nivolumab e pembrolizumab (<1%)	Ipilimumab (<1%)					**Ptosi, diplopia, debolezza muscolare e difficoltà respiratoria**
MENINGITE ASETTICA	Ipilimumab (<1%)	Nivolumab e pembrolizumab (<1%)	Cetuximab				**Febbre, cefalea, rigidità nucale**
ENCEFALOPATIA ACUTA E CRONICA	Blinatumomab (13%)	Nivolumab e pembrolizumab (<1%)	Ipilimumab (<1%)	Brentuximab	Bortezomib	Rituximab	**Riduzione dell'attenzione, confusione, allucinazioni, riduzione funzioni esecutive**
PRES	Bevacizumab (<0,5%)	Ipilimumab (<1%)	Rituximab				**Mal di testa, convulsioni, letargia, confusione, cecità e altri disturbi visivi**
LEUCOENCEFALOPATIA	Blinatumomab	Brentuximab					**Cambiamento personalità, confusione, alterazioni comportamento**
SINDROME CEREBELLARE	Blinatumomab (20-25%)	Bortezomib	Rituximab	Trastuzumab			**Atassia e vertigini**
CONVULSIONI	Blinatumomab (13%)	Cetuximab	Panitumumab				
NEUROPATIE PERIFERICHE	Bevacizumab (24%)	Brentuximab vedotin (10-14 % severa)	Ipilimumab (<1%)	Nivolumab e pembrolizumab (<1%)	Bortezomib (8,1-33,9%)		**Deficit sensitivi e motori**
MIOPATIE	Brentuximab	Rituximab	Imatinib	Ipilimumab (<1%)			**Mialgie, crampi muscolari, infiammazione dei muscoli facciali, debolezza muscoli prossimali**
MIELOPATIA	Ipilimumab						**Debolezza arti inferiori, alterazioni sensibilità**

Note: Per ogni condizione sono riportati in ordine decrescente di frequenza i farmaci responsabili. Nell'ultima colonna a destra sono riportate in rosso le principali manifestazioni neurologiche di ogni condizione; PRES, Posterior reversible encephalopathy syndrome.

di un univoco protocollo di diagnosi, terapia e prognosi. A seguire si cercherà di esplicitare i percorsi diagnostici proposti volta per volta e di suggerire alcuni accorgimenti terapeutici.

Approccio diagnostico

La diagnosi dei quadri di encefalite correlati alla terapia antiblastica con immunoterapia non differisce sostanzialmente dalla diagnosi dell'encefalite sporadica o paraneoplastica, basandosi dunque sulla richiesta del panel di anticorpi anti-antigeni neuronali discussi in precedenza (ad esempio anti-Hu e anti-NMDA) (17,18,19). A tal proposito si deve sottolineare che non tutte le manifestazioni simil-autoimmunitarie con anticorpi positivi siano secondarie a trattamenti con immunoterapia, ma potrebbero essere, più semplicemente, manifestazioni paraneoplastiche sottese alla malattia tumorale stessa. In uno studio di fase II sono stati ritrovati anticorpi anti-Hu e anti-Yo (implicati nella degenerazione cerebellare paraneoplastica così come nella neuropatia sensitiva subacuta) nel 45 per cento dei pazienti con neoplasia polmonare e trattati con ipilimumab (18,24). Com'è possibile dunque distinguere una reazione ICI-mediata da una sindrome paraneoplastica più "classica"? Uno dei criteri proposti è quello temporale: le sindromi paraneoplastiche evolvono più lentamente e non rispettano il peggioramento repentino che si osserva in caso di autoimmunità ICI-mediata (18,24).

Studi di imaging con RMN effettuati mediante studio delle sequenze T1, T2, FLAIR, DWI e STIR possono mettere in luce zone di insulti ischemici in caso di PRES. In caso di convulsioni (da encefaliti o da PRES) a completamento diagnostico è buona norma eseguire un elettroencefalogramma per oggettivare la presenza di un'alterazione del tracciato nella zona del focus epilettogeno. Qualora ci si trovi davanti a un quadro di meningite asettica si può ricorrere allo studio chimico-fisico del liquor che mostrerà tendenzialmente caratteristiche di pleiocitosi linfocitaria e proteinorrachia aumentata; a completamento un esame di RMN con mezzo di contrasto potrà evidenziare diffusa presa di contrasto delle leptomeningi (21). Il nesso temporale tra la somministrazione del farmaco e l'insorgenza della meningite asettica sarà in questo caso principe nell'indirizzare il sospetto diagnostico. Nei quadri di Guillan-Barrè o CIDP sarà importante eseguire una puntura lombare per obiettivare la presenza della classica "dissociazione albumino-citologica" così come sarà necessaria la ricerca di anticorpi anti-GM2, GM3, GD2 e GD3 nel siero. Studi di elettrofisiologia saranno di imprescindibile utilità al fine di valutare l'aumento dei tempi di conduzione nervosa distali e per oggettivare l'incremento delle latenze motorie distali e il prolungamento dei riflessi H (24). Nel caso di sospetta miastenia gravis non sempre si riscontrerà positività agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina; in questi casi si renderanno necessari il test al Tensilon e gli studi di elettrofisiologia i quali mostreranno la classica risposta decrementale in ampiezza alla stimolazione ripetitiva del nervo (così come accade nella miastenia gravis idiopatica). In caso di compromissione dei muscoli respiratori sarà necessario procedere a effettuare una spirometria con calcolo del FVC, FEV1 in ortostatismo e in clinostatismo. A completamento, nei quadri di miastenia, è sempre consigliata l'esecuzione di un elettrocardiogramma e, concordemente con la clinica, un'ecocardiografia al fine di mettere in luce eventuali deficit della contrattilità muscolare secondaria a miocardite clinicamente silente (40,41). Estremamente preziosi per definire i nessi di causa-effetto sono gli algoritmi di Naranjo e quello proposto dall'OMS per la valutazione del causality assessment. In aggiunta a quanto detto sarà sempre necessario procedere a effettuare esami ematici di biochimica e virologia quali emocromo, elettroliti, enzimi di funzionalità epatica, VES, PCR, vitamina B12, folati, acido metilmalonico, omocisteina, sierologia per HIV, TSH reflex con T3 e T4, emoglobina glicata Hb1Ac, screening vasculitico, sierologia per epatite B e C (40).

Approccio terapeutico

Grado 1 e 2. Rientrano in questa classificazione tutti i disturbi che non preoccupano il paziente e non determinano interferenza con le attività quotidiane. In caso di tossicità limitata (grado 1) si raccomanda di non sospendere la terapia e di procedere con trattamento sintomatico salvo

FIGURA 1 Gestione della tossicità da blinatumomab

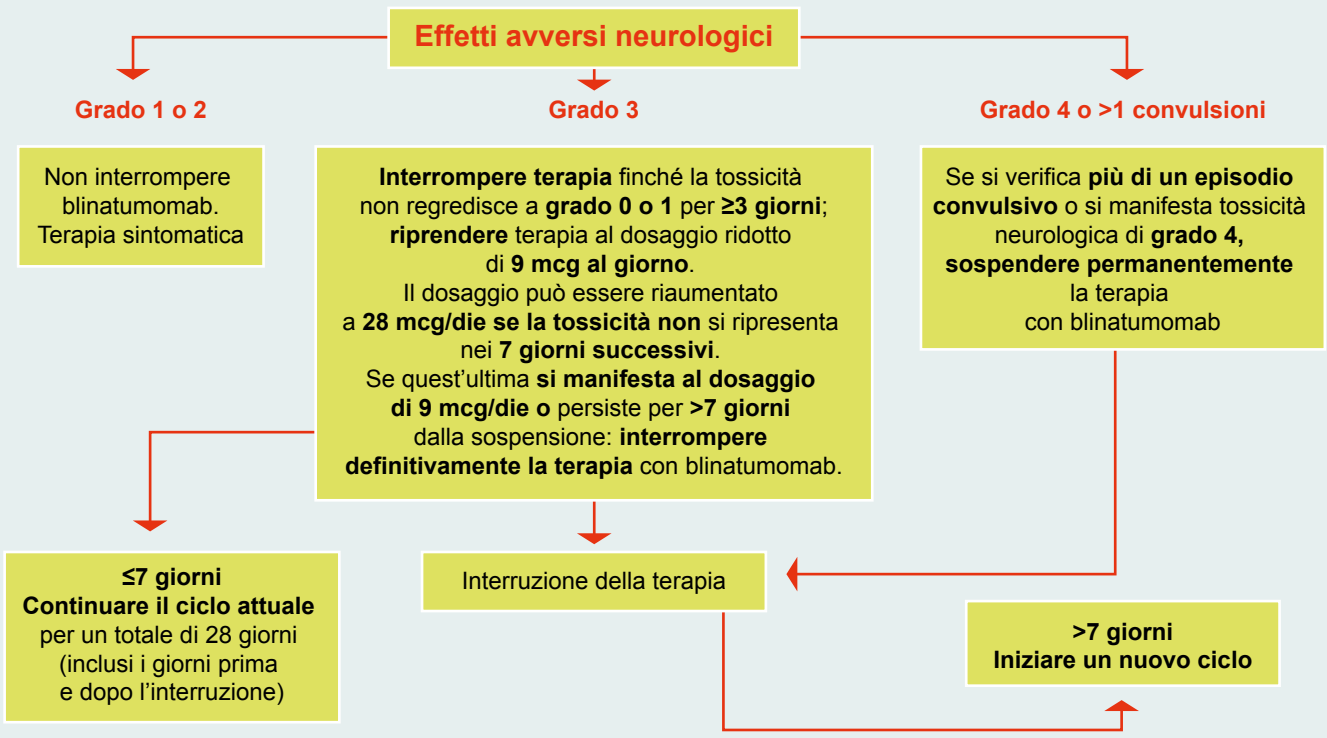
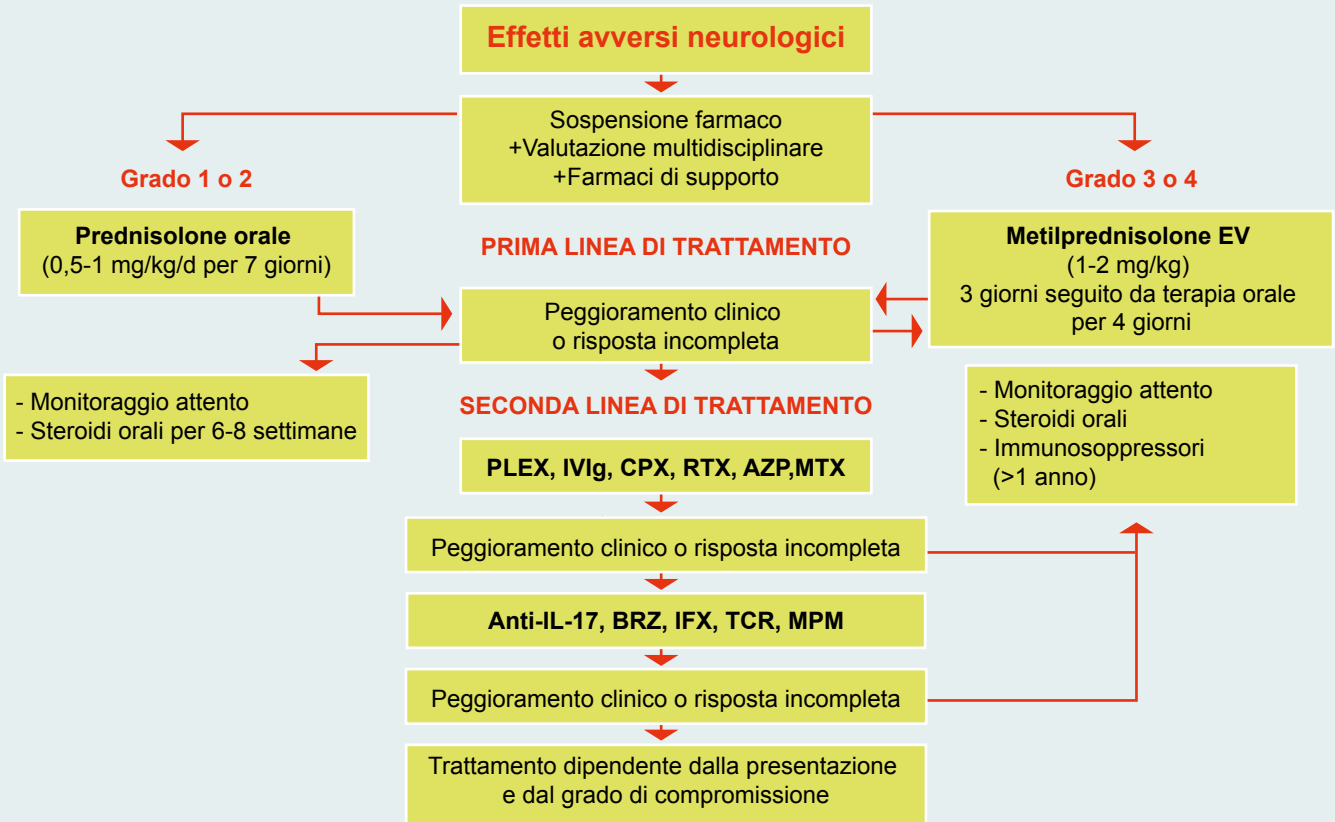


FIGURA 2 Gestione della tossicità da inibitori del checkpoint



stretto monitoraggio. Un esempio di tale terapia sintomatica può essere la piridostigmina alla dose iniziale di 30 mg tid in caso di miastenia gravis o di sindromi miasteniformi che comportino solo lieve deficit muscolare (40). In caso di tossicità di grado 2 la scelta terapeutica ricade sugli steroidi alla dose di 0,5-1 mg/kg di prednisolone o 1-2 mg/kg di metilprednisolone. Quest'ultima dovrebbe essere la terapia di riferimento anche nei casi di Guillan-Barrè sebbene sia noto il suo effetto detrimentale nelle forme idiopatiche di GBS: questa diversità nell'approccio terapeutico tra la forma idiopatica di GBS e quella indotta da farmaci antiblastici sembra essere sottesa alla diversa patogenesi dei casi post-infettivi e dei casi post-trattamento (40,42) anche se non tutti gli Autori sono concordi in proposito (41). In caso di mancanza di risposta ai corticosteroidi si possono prendere in considerazione la plasmaferesi o l'infusione intravenosa di immunoglobuline alla dose di 2g/kg in bolo per 5 giorni. In caso di meningite o encefalite si può impostare una terapia empirica antivirale o antibiotica se non si è certi dell'eziologia farmaco-indotta (40). Per uno schema di gestione della tossicità da blinatumomab, invece, vedere la **FIGURA 1** a pagina 19.

Grado 3 e 4. Rientrano in questa categoria tutte le manifestazioni cliniche che minacciano la vita del paziente, tra cui insufficienza respiratoria acuta, plegia, ottundimento severo del sensorio o qualsivoglia sintomo che renda il paziente incapace di svolgere autonomamente le attività di tutti i giorni ivi compresi i casi di meningite asettica, encefalite, mielite trasversa, GBS e miastenia gravis. La maggior parte degli Autori raccomanda la sospensione della terapia in caso di effetti avversi di grado 3 o 4. Anche in questi casi la prima scelta terapeutica ricade sugli steroidi alla dose di 1-2 mg/kg di (metil)prednisolone accompagnato da consulti neurologici giornalieri e, se necessario, da ventilazione meccanica (41). Aneddoticamente sono stati utilizzati, con beneficio, anche farmaci quali azatioprina, micofenolato mofetile, ciclosporina, rituximab e anticorpi anti-IL17. Dal momento che il natalizumab diminuisce l'infiammazione del SNC senza compromettere la risposta immunitaria contro la neoplasia, alcuni Autori hanno suggerito di impiegarlo nei casi in cui si manifestino effetti avversi ICI-correlati, ma non si possa sospendere la terapia (44). In caso di meningite asettica da cetuximab il paziente dovrà ricevere una premedicazione con antistaminici e steroidi almeno un'ora prima dell'infusione; la suddetta premedicazione è raccomandata in tutte le successive infusioni. La dose iniziale dev'essere somministrata lentamente e a una velocità non maggiore di 1 ml/min durante la prima sessione di chemioterapia; durante i cicli successivi la dose non dovrà superare i 10 mg/minuto (48). Uno schema a titolo

riassuntivo ed esemplificativo è riportato in **FIGURA 2** a pagina 20.

Prognosi

La prognosi è estremamente variabile a seconda del quadro clinico preso in considerazione, della qualità e tempestività del trattamento, dell'età e dello stato clinico del paziente prima dell'insorgenza dell'effetto avverso. In letteratura sono riportati dati discordanti, secondo alcuni Autori, tuttavia, la percentuale di pazienti che guarisce con reliquati è del 33 per cento circa (43).

Encefalite. L'encefalite generalmente migliora spontaneamente alla sospensione della terapia tuttavia talvolta è necessario instaurare una delle contromisure summenzionate (24). In uno studio di farmacovigilanza il tempo medio di decesso post-encefalite è stato di 60,8 giorni soprattutto nei casi di overlapping, ossia casi di presentazione mista encefalite/meningite asettica (5 casi) (39).

Meningite asettica. La maggior parte dei pazienti risponde alla terapia steroidea (20). Il tempo medio di decesso è stato 42 giorni (39). In caso di meningite da cetuximab, in 3 pazienti la terapia è stata ripresa dopo appropriata premedicazione con steroidi e a una velocità di infusione più lenta con buon outcome mentre in 1 caso c'è stato un rechallange positivo farmacologico anche senza premedicazione steroidea (47). Alle dosi normalmente utilizzate per il cancro colon-rettale (<500 mg/m ogni due settimane) questo effetto collaterale si presenta comunque molto raramente e non deve determinare necessariamente interruzione della terapia antiblastica.

Mielite trasversa. Il tempo medio di recupero post-sospensione di ipilimumab e somministrazione di terapia steroidea è stato 2 settimane (36).

Neuropatia periferica. Con il bortezomib si è osservata una regressione dei sintomi dopo 3 mesi dalla sospensione della terapia; in una percentuale variabile di casi i pazienti sono guariti con reliquati. Utilizzando il brentuximab la neuropatia sensitivo-motoria è l'effetto collaterale neurologico più frequente in assoluto. Nel 50 per cento dei pazienti essa regredisce nei primi 3 mesi dalla sospensione, nel restante 50 per cento dei casi è necessario più tempo (24). Il blinatumomab è stato frequentemente associato all'insorgenza di effetti avversi neuropatici, ma con pronta regressione dei sintomi alla sospensione (44).

AIDP e CIDP. L'esordio dei sintomi comunemente insorge a circa una settimana dalla somministrazione dei farmaci; una volta cessata l'infusione e predisposto un trattamento con plasmaferesi, gli effetti avversi regrediscono nell'arco di poche settimane (36). Nei casi di poliradicoloneuropatia, meningoradicoloneurite con diplegia faciale si è osservato un rapido miglioramento (circa 2 settimane) dopo somministrazione di alte dosi di steroidi o di IVIg (19,35,36).

Miastenia gravis. La percentuale più alta di decessi nei pazienti che hanno sviluppato effetti avversi è da ascriversi a quadri miastenici o miasteniformi con il fatal rate più elevato presentato dai pazienti in cui la miastenia ha coinvolto sia il cuore (miocardite) che i muscoli (miosite): 5/8 (62,5 per cento) decessi comparati con i decessi avvenuti nei pazienti senza né miocardite né miosite (29/179; 16,2 per cento) o con miosite isolata (6/29; 20,7 per cento) o miocardite isolata (4/12; 33 per cento). Le cause di decesso più frequenti sono state le aritmie cardiache e l'infarto acuto del miocardio anche in quei pazienti in cui non era stata messa in evidenza una miocardite clinicamente evidente, suggerendo che vi siano numerosi casi misconosciuti e mettendo in luce la necessità di un diagnostic assessment per la miocardite e la miosite mediante monitoraggio delle CK e della troponina I nei pazienti con miastenia gravis (39).

CONCLUSIONI

La comparsa di segni o sintomi neurologici in pazienti trattati con immunoterapici può essere la manifestazione di una reazione avversa a questa categoria di farmaci. Seppure non frequenti, tali manifestazioni possono avere implicazioni cliniche rilevanti e vanno gestite tempestivamente oltre che con l'eventuale sospensione del farmaco potenzialmente implicato, con approcci terapeutici specifici.

Bibliografia

1. Zhang H, Chen J. *Current status and future directions of cancer immunotherapy*. J Cancer. 2018; 9(10): 1773–1781. Published 2018 Apr 19. doi:10.7150/jca.24577.
2. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. *New insights into cancer immunoediting and its three component phases--elimination, equilibrium and escape.* Curr Opin Immunol. 2014; 27: 16–25. doi:10.1016/j.coi.2014.01.004.
3. Taefehshokr N, Baradaran B, Baghbanzadeh A, Taefehshokr S. *Promising approaches in cancer immunotherapy.* [published online ahead of print, 2019 Nov 29]. Immunobiology. 2019; 151875. doi:10.1016/j.imbio.2019.11.010.
4. Velasco R, Alberti P, Bruna J, Psimaras D, Argyriou AA. *Bortezomib and other proteosome inhibitors-induced peripheral neurotoxicity: From pathogenesis to treatment.* J PeripherNervSyst. 2019; 24 Suppl2: S52–S62. doi:10.1111/jns.12338.

5. Velcheti V, Schalper K. *Basic Overview of Current Immunotherapy Approaches in Cancer*. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016; 35: 298–308. doi:10.1200/EDBK_156572.
6. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. *Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med. 2015; 373(2): 123–135. doi:10.1056/NEJMoa1504627.
7. Bylicki O, Barazzutti H, Paleiron N et al. *First-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) with Immune Checkpoint Inhibitors.* BioDrugs 2019; 33: 159–171. https://doi-org.pros.lib.unimi.it:2050/10.1007/s40259-019-00339-4.
8. Shahid K, Khalife M, Dabney R, Phan AT. *Immunotherapy and targeted therapy—the new roadmap in cancer treatment.* AnnTranslMed 2019; 7(20): 595. doi: 10.21037/atm.2019.05.58.
9. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Wolchok JD, Hersey P, Joseph R, Weber JS, Dronca R, Mitchell TC, Patnaik A, Zarour HM, Joshua AM, Zhao Q, Jensen E, Ahsan S, Ibrahim N, Ribas A. *Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001.* Annals of Oncology 2019; Volume 30, Issue 4: 582–588, https://doi-org.pros.lib.unimi.it:2050/10.1093/annonc/mdz011.
10. Moreno C, Greil R, Demirkan F et al. *Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumabin first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia.* Lancet Oncol 2019; 20(1): 43-56.
11. Kao JC, Liao B, Markovic SN et al. *Neurological complications associated with anti-programmed death 1 (PD-1) antibodies.* [Published corrections appears in Jama Neurol 2017 Oct 1; 74 (10): 1271]. Jama Neurol 2017; 74 (10): 1216-22. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1912.
12. Feng S, Coward J, McCaffrey E et al. *Pembrolizumab -Induced encephalopathy: A review of neurological toxicities with immune checkpoint inhibitors.* J Thorac Oncol 2017; 12 (11): 1626-35.
13. Dalakas MC. *Neurological complications of immune checkpoint inhibitors: what happens when you 'take the brakes off' the immune system.* Ther Adv Neurol Disord. 2018; 11: 1756286418799864. Published online 2018 Sep 14. doi: 10.1177/1756286418799864. PMCID: PMC6144585. PMID: 30245744.
14. Larkin J, Chmielowski B, Lao CD et al. *Neurologic serious adverse events associated with Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab alone in advanced melanoma, including a case series of encephalitis.* Oncologist 2017; 22: 709–718.
15. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G , Klappers P, Stelljes M , Neumann S. *Phase II Trial of the Anti-CD19 Bispecific T Cell–Engager Blinatumomab Shows Hematologic and Molecular Remissions in Patients With Relapsed or Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia.* J Clin Oncol; 2014; Dec20; 32(36): 4134-40.
16. Https://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdDetailNavigation.cfm?sd=labelingdatabase&id=54C5C310462A8A26E053554DA8C08929&rownum=2.
17. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, Roumi A, Barlog C, Doridam J, Lebbe C, Belin C, Ursu R, Carpentier AF. *Review Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature*. Eur J Cancer 2017 Mar; 73:1-8.
18. Yshii LM, Hohlfeld R, Liblau RS. *Inflammatory CNS disease caused by immune checkpoint inhibitors: status and perspectives.* Nat Rev Neurol 2017 Dec; 13(12): 755-763.
19. Hottinger AF. *Review Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors*. Curr Opin Neurol 2016 Dec; 29(6): 806-812.
20. Astaras C, de Micheli R, Moura B, Hundsberger T, Hottinger AF. *Neurological Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Diagnosis and Management.* Curr Neurol Neurosci Rep 2018 Feb 1; 18(1): 3.
21. Yeh OL, Francis CE. *Ipilimumab-associated bilateral optic neuropathy.* J Neuroophthalmol 2015 Jun; 35(2): 144-7.
22. Gettings EJ, Hackett CT, Scott TF. *Severe relapse in a multiple sclerosis patient associated with Ipilimumab treatment of melanoma.* Mult Scler 2015 Apr; 21(5): 670.
23. Cao Y, Nylander A, Ramanan S, Goods BA, Ponath G, Zabad R, Chiang VL, Vortmeyer AO, Hafler DA, Pitt D. *CNS demyelination and enhanced myelin-reactive responses after Ipilimumab treatment.* Neurology 2016 Apr 19; 86(16): 1553-6.
24. Stone JB, DeAngelis LM. *Cancer Treatment-Induced Neurotoxicity: A Focus on Newer Treatments*. Nat Rev Clin Oncol. 2016 Feb; 13(2): 92–105. Published online 2015 Sep 22. Doi: 10.1038/nrclinonc.2015.152. PMCID: PMC4979320. NIHMSID: NIHMS806752. PMID: 26391778.
25. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, Forero-Torres A. *Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas*. N Engl J Med 2010 Nov 4; 363(19): 1812-21.
26. Dohhyung K. *Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by Nivolumab immunotherapy for non-small-cell lung cancer.* Clin Case Rep. 2019 May; 7(5): 935–938. Published online 2019 Apr 1. doi: 10.1002/ccr3.2122. PMCID: PMC6509889 PMID: 31110718.
27. Glusker P, Recht L, Lane B. *Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab*. N Engl J Med 2006 Mar 2; 354(9): 980-2; discussion 980-2.
28. Win MA, Thein KZ, Yeung SJ. *Cancer immunotherapy-induced posterior reversible encephalopathy syndrome in an ED.* Am J Emerg Med. 2017; 35: 663. e1-e2.
29. Hussein HM, Dornfeld B, Schneider DJ. *Nivolumab-induced posterior reversible encephalopathy syndrome.* Neurol Clin Pract 2017; 7: 455-456.
30. LaPorte J, Solh M, Ouanounou S. *Posterior reversible encephalopathy syndrome following Pembrolizumab therapy for relapsed hodgkin's lymphoma*. J Oncol Pharm Pract. 2017; 23: 71-74.

31. Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, Seki N, Fukushima S, Takahashi K, Uhara H, Hasegawa Y, Inomata S, Otani Y, Yokota K, Hirose T, Tanaka R, Suzuki N, Matsui M. *Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan.* Neurology. 2017 Sep 12;89(11):1127-1134. doi: 10.1212/WNL.0000000000004359. Epub 2017 Aug 18.
32. Gonzalez NL, Puwanant A, Lu A, Marks SM, Živković SA. *Review Myasthenia triggered by immune checkpoint inhibitors: New case and literature review*. Neuromuscul Disord 2017 Mar; 27(3): 266-268.
33. Wilgenhof S, Neyns B. *Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain-Barré syndrome in a melanoma patient.* Ann Oncol. 2011 Apr; 22(4): 991-3.
34. Weiss MD, Luciano CA, Semino-Mora C, Dalakas MC, Quarles RH. *Neurology Molecular mimicry in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and melanoma.* Neurology 1998 Dec; 51(6): 1738-41.
35. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, Schmidgen MI, Gutzmer R, Utikal JS, Göppner D, Hassel JC, Meier F, Tietze JK, Forschner A, Weishaupt C, Leverkus M, Wahl R, Dietrich U, Garbe C, Kirchberger MC, Eigentler T, Berking C, Gesierich A, Krackhardt AM, Schadendorf D, Schuler G, Dummer R, Heinzerling LM. *Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy*. Eur J Cancer 2016 Jun; 60: 210-25.
36. Liao B, Shroff S, Kamiya-Matsuoka C, Tummala S. *Atypical neurological complications of Ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma.* Neuro Oncol 2014 Apr; 16(4): 589-93.
37. Altman AL, Golub JS, Pensak ML, Samy RN. *Bilateral Facial Palsy following Ipilimumab Infusion for Melanoma.* Otolaryngol Head Neck Surg 2015 Nov; 153(5): 894-5.
38. Badros A, Goloubeva O, Dalal JS, Can I, Thompson J, Rapoport AP, Heyman M, Akpek G, Fenton RG. *Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature*. Cancer 2007 Sep 1; 110(5): 1042-9.
39. Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, Quach HT, Balko JM, Lebrun-Vignes B, Mammen A, Moslehi JJ, Salem JE. *Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study.* J Immunother cancer 2019; 7(1): 134.
40. Spain L, Tippu Z, Larkin JM, Carr A, Turajlic S. *How we treat neurological toxicity from immune checkpoint inhibitors.* ESMO Open 2019; 4(Suppl 4): e000540.
41. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K, on behalf of the ESMO Guidelines Committee Management of toxicities from immunotherapy. *ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol 2017; 28 (Suppl. 4): iv119-iv142.
42. Touat M, Talmasov D, Ricard D et al. *Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors.* Curr Opin Neurol 2017; 30: 659–68.doi:10.1097/WCO.0000000000000503.
43. Spain L, Walls G, Julve M et al. *Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature.* Ann Oncol 2017; 28: 377–85. doi:10.1093/annonc/mdw558.
44. Hottinger AF, de Micheli R, Guido V et al. *Natalizumab may control immune checkpoint inhibitor-induced limbic encephalitis.* Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2018; 5: e439.
45. Amgen. *Blincyto (blinatumomab) for injection for intravenous infusion prescribing information.* Thousand Oaks, CA; 2014 Dec.
46. Baselga J, Pfister D, Cooper MR, Cohen R, Burtness B, Boss M et al. *Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin.* J Clin Oncol. 2000; 18: 904–14.
47. Emani MK, Zaiden RA Jr. *Aseptic meningitis: a rare side effect of cetuximab therapy.* J Oncol Pharm Pract 2013 Jun; 19(2): 178-80.
48. Maritaz C, Metz C, Baba-Hamed N, Jardin-Szucs M, Deplanque G. *Cetuximab-induced aseptic meningitis: case report and review of a rare adverse event.* BMC Cancer 2016; 16: 384. Published online 2016 Jul 4. doi: 10.1186/s12885-016-2434-7. PMCID: PMC4932661. PMID: 27378078.
49. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Siegel DS, Irwin D, Schuster M, Srkalovic G, Alexanian R, Rajkumar SV, Limentani S, Alsina M, Orlowski RZ, Najarian K, Esseltine D, Anderson KC, Amato AA. *Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib.* J Clin Oncol 2006 Jul 1; 24(19): 3113-20.
50. Brudno JN, Kochenderfer JN. *Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management.* Blood Rev 2019; 34: 45–55. doi:10.1016/j.blre.2018.11.002.
51. Park JH, Rivière I, Gonen et al. *Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia.* N Engl J Med 2018; 378(5): 449–459. doi:10.1056/NEJMoa1709919.
52. Sasaki K, Uehara J, Iinuma S, Doi H, Honma M, Toki Y, Ishida-Yamamoto A. *Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with dabrafenib and trametinib combination therapy following pembrolizumab administration for advanced melanoma.* Ann Oncol 2018 Jul 1; 29(7): 1602-1603. doi: 10.1093/annonc/mdy175.
53. Dimitriou F, Matter AV, Mangana J, Urosevic-Maiwald M, Micaletto S, Braun RP, French LE, Dummer R. *Cytokine Release Syndrome During Sequential Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors and Kinase Inhibitors for Metastatic Melanoma.* J Immunother 2019 Jan; 42(1): 29-32. doi: 10.1097/CJI.0000000000000236.

IN BREVE

I depositi di beta-amiloide (β-amiloide) cerebrale rappresentano uno dei substrati patologici principali della malattia di Alzheimer (MA) e possono essere rilevati oggi in vivo mediante il dosaggio di biomarcatori su liquor e l'utilizzo di radiotraccianti PET per l'amiloide (PET-amiloide).
L'utilità della PET-amiloide è stata dimostrata sia in ambito di ricerca e di selezione dei pazienti per i clinical trials, sia nella pratica clinica, dove ha contribuito a incrementare l'accuratezza diagnostica nei pazienti con disturbi cognitivi.
Al fine di ottimizzarne il potenziale diagnostico, l'utilizzo clinico della PET-amiloide deve inserirsi in un work up diagnostico standardizzato per disturbi cognitivi e rispettare specifiche raccomandazioni di appropriatezza.
L' interpretazione dei risultati non può inoltre prescindere da una preliminare conoscenza della prevalenza dei depositi cerebrali di β-amiloide nelle persone sane e nelle diverse tipologie di demenza.

L'AUTORE

Marco Spallazzi

Dipartimento di Medicina Generale e Specialistica, UOC di Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE DEMENZE

Utilizzo della PET-AMILOIDE nella PRATICA CLINICA

L'approccio diagnostico e la visione della malattia di Alzheimer (MA) hanno subito negli ultimi anni un deciso cambio di paradigma, passando nel tempo da un'entità clinica, poi a una clinico-biologica, fino ad arrivare a una esclusivamente biologica secondo i più recenti criteri diagnostici NIA-AA [1]. Seppur tali criteri debbano essere considerati a oggi solo ai fini di ricerca, definiscono come la diagnosi di MA non possa prescindere dalla presenza di β-amiloide cerebrale, indipendentemente dalla tipologia di disturbi cognitivi lamentati dal paziente.
Tali criteri difficilmente si applicano alla normale routine clinica, ma definiscono comunque una direzione nella quale un numero sempre maggiore di pazienti con disturbi cognitivi possa avere accesso a una diagnosi neuropatologica di precisione, avvalendosi di metodiche avanzate, che includono anche la PET-amiloide.

RADIOTRACCIANTI PER LA PET-AMILOIDE

La finalità della PET-amiloide è quella di rilevare l'accumulo di β-amiloide cerebrale attraverso specifici radiotraccianti in grado di superare la barriera ematoencefalica e di legarsi alle placche neuritiche di β-amiloide cerebrale.
Oggi, approvati dall'European Medical Agency, sono a disposizione per uso clinico tre diversi radiotraccianti per l'amiloide (Flutemetamol-Vizamyl™, Florbetapir-Amivid™ e Florbetaben-Neuraceq™) che grazie alla loro marcatura con 18-fluoro, possiedono una più lunga emivita e consentono una più ampia distribuzione e uso rispetto al precursore Pittsburgh Compound (PiB), quest'ultimo sviluppato partendo dal colorante istologico tioflavina. All'interno di alcune differenze soprattutto farmacocinetiche, i diversi traccianti fluorinati hanno mostrato una sostanziale sovrapponibilità dei risultati e soprattutto un'ottima corrispondenza con i dati autoptici, legandosi alle placche di β-amiloide con elevata sensibilità e specificità [2]. La PET-amiloide risulta estremamente affidabile nel rilevare il substrato patologico, con sensibilità che arrivano fino al 98 per cento nei diversi studi post mortem di confronto [3]. Di conseguenza, la presenza di un risultato negativo della PET nella pratica clinica difficilmente può essere imputato a limiti intrinseci della metodica, ed esclude una diagnosi neuropatologica di MA.

AMILOIDOSI CEREBRALE NEI SANI E NELLE DIVERSE FORME DI DEMENZA

Per un corretto utilizzo clinico della PET-amiloide è importante rispettare le raccomandazioni congiunte del gruppo di lavoro AIMN-AIP-SINDEM, a cui si rimanda per un più completo approfondimento [4]. È fondamentale sottolineare come una positività per PET-amiloide non sia da sola diagnostica di una MA, ma sia da considerare più appropriatamente un indice di amiloidosi cerebrale. Non può essere dimenticato come i depositi di β-amiloide, pur rappresentando uno dei principali marcatori biologici della MA, siano riscontrabili in alte percentuali anche nelle persone anziane cognitivamente sane e nelle varie tipologie di demenza diverse dalla MA. La probabilità osservata di avere un'amiloidosi cerebrale cresce con l'età anche negli individui senza disturbi cognitivi, passando da circa il 10 per cento in un soggetto di 50 anni, a più del 40 per cento negli over 80 [5]. Data l'alta prevalenza di depositi

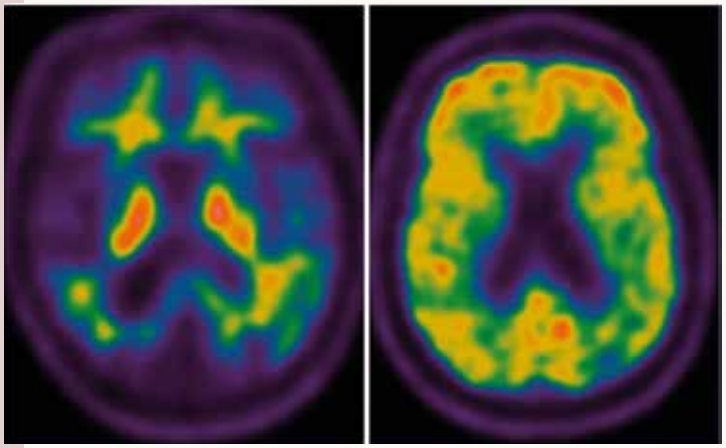


FIGURA 1 **PET-amiloide con [18F]flutemetamol.**
A sx: PET-amiloide negativa in paziente di 62 anni con demenza fronto-temporale variante comportamentale; a dx: PET-amiloide positiva in paziente di 57 anni con MA a esordio presenile

di beta-amiloide anche nel soggetto anziano non demente, il valore informativo e diagnostico della PET, soprattutto il suo valore predittivo positivo per MA, è inversamente proporzionale all'età, e, di conseguenza, nella popolazione anziana la PET-amiloide dovrebbe essere riservata a pochi casi ben selezionati.
Come mostrato da una rigorosa metanalisi, e anticipato sopra, la presenza di disturbi cognitivi e di uno scan PET positivo non permettono da soli di porre una diagnosi di MA, essendo i depositi di amiloide presenti in percentuali non trascurabili anche in tipologie di demenza diverse dalla MA. In particolare, troviamo una positivà per PET-amiloide in circa il 50 per cento delle demenze a corpi di Lewy (DLB), nel 40 per cento delle sindromi corticobasali (CBS) e nel 30 per cento delle demenze vascolari (VAD) [6]. La presenza di β-amiloide come copatologia in altre forme degenerative è frequente e deve essere conosciuta onde evitare errori diagnostici e uno spreco di risorse diagnostiche. A scopo esemplificativo, consideriamo un paziente con disturbi cognitivi nel quale il nostro sospetto diagnostico sia tra una MA con disturbi comportamentali, includenti episodi allucinatori, e una DLB; in tale paziente, l'utilizzo della PET-amiloide non ci fornirà un sostanziale aiuto clinico, mentre molto più utile per dirimere il nostro dubbio diagnostico potrebbe rivelarsi un'altra metodica di medicina nucleare, ovvero la SPECT DaTSCAN (negativa nella MA e positiva in > 90 per cento dei casi di DLB).
In generale, tra le demenze degenerative, solo le demenze fronto-temporali (FTD) presentano una bassa prevalenza di depositi di β-amiloide cerebrale, anche inferiore, a parità di età, ai pazienti cognitivamente sani. Di conseguenza, la diagnosi differenziale tra AD e FTD rappresenta uno dei prinicipali ambiti di applicazione e utilità clinica della metodica **(FIGURA 1)**. Nel sospetto clinico di FTD, una PET-amiloide negativa è fortemente confermativa del sospetto diagnostico, mentre, una positiva impone quasi invariabilmente una rivalutazione della diagnosi a favore di una presentazione atipica di MA (afasia primaria progressiva logopenica e variante frontale di MA in particolare), o, più raramente, di altre forme di demenza. Le presentazioni atipiche della MA (ovvero dove il disturbo di memoria non rappresenta il "core" della presentazione clinica e neuropsicologica), costituiscono circa il 25 per cento delle MA a esordio presenile (mentre sono più rare nelle forme a esordio senile) e rappresentano spesso una sfida diagnostica per il clinico. In tale contesto, avvalersi della PET-amiloide può risultare dirimente ai fini diagnostici [7].

PET-AMILOIDE, MILD COGNITIVE IMPAIRMENT E DECLINO COGNITIVO

L'accumulo di β-amiloide nella MA inizia molti anni prima dell'esordio dei sintomi cognitivi (fino a 15-20 anni prima) [8], raggiungendo una sorta di plateau già nelle fasi del mild cognitive impairment (MCI,compromissione cognitiva lieve; dove sono presenti deficit cognitivi oggettivabili, ma il paziente è ancora completamente autonomo). Tale dato permette in ambito clinico due importanti considerazioni: 1) un esame PET negativo, anche se eseguito in fasi precoci dei deficit cognitivi, esclude una progressione verso una MA; 2) la concentrazione di β-amiloide non correla con l'entità del declino cognitivo e con la sua velocità di progressione (a differenza dell'altro marcatore di MA, Tau, le cui concentrazioni e diffusione cerebrale correlano con i sintomi cognitivi).
I depositi di β-amiloide, pur in assenza di una correlazione con la gravità del deficit cognitivo, costituiscono comunque un marcatore di patologia. Di conseguenza, in un paziente MCI, una PET-amiloide positiva rispetto a un esame negativo, ne incrementa sensibilmente il rischio di progressione a demenza.
Essendo la MA la causa più frequente di disturbi cognitivi nella popolazione (30-35 per cento dei casi negli under 65, fino al 70 per cento se consideriamo l'esordio senile), un soggetto MCI (rispetto a una persona cognitivamente sana della stessa età), possiede una probabilità pretest di avere una PET-amiloide positiva quasi raddoppiata [5].

ANALISI E REFERTAZIONE DELLA PET-AMILOIDE

L'analisi dei dati PET-amiloide si avvale sia di metodiche qualitative con scale di valutazione visiva, che di analisi più avanzate semiquantitative, come ad esempio mediante standardized uptake value ratios (SUVRs). Entrambi i metodi valutano la captazione del tracciante a livello corticale in aree cerebrali target, confrontate rispetto ad aree di riferimento. Se in generale le metodiche di

TABELLA 1 PET-amiloide: Key points

CONDIZIONI PRELIMINARI ALL'ESECUZIONE DI UNA PET-AMILOIDE	• Devono essere presenti deficit cognitivi oggettivati mediante una batteria di tests neuropsicologici validati. • Deve essere eseguito un work up diagnostico (comprensivo almeno di valutazione clinica da parte di personale esperto in demenze e disturbi cognitivi, esame neuropsicologico e imaging morfologico) al termine del quale persiste incertezza diagnostica, e la MA è in diagnosi differenziale come una delle possibili cause. • Il risultato della PET-amiloide può migliorare l'accuratezza diagnostica e modificare il management clinico del paziente.
UNA PET-AMILOIDE POSITIVA	• È indice di amiloidosi cerebrale, uno dei principali marcatori della MA. • Da sola non pone diagnosi di MA. • È frequente anche nelle persone anziane cognitivamente sane (> 40 per cento negli over 80). • Si riscontra anche in altri tipi di demenza (demenza a corpi di Lewy e sindrome corticobasale in particolare). • In un soggetto con MCI, ne incrementa sensibilmente il rischio di progressione a demenza.
UNA PET-AMILOIDE NEGATIVA	• Esclude una diagnosi di MA. • Nel sospetto di demenza fronto-temporale ne incrementa sensibilmente l'accuratezza e la confidenza diagnostica. • In un soggetto con MCI, riduce la probabilità, ma non esclude una progressione a demenza.

medicina nucleare nell'ambito delle malattie neurodegenerative non dovrebbero ormai prescindere da una refertazione e analisi quantitativa, ciò è suggerito, ma ancora non mandatorio per la PET-amiloide, a patto che il rating visivo sia realizzato da operatori addestrati con protocolli validati dotati di un'eccellente riproducibilità inter- e intra-osservatore [9]. Rilevando un marcatore di malattia, la cui quantità non correla con il declino cognitivo, ai fini di utilizzo clinico, la PET-amiloide deve rispondere in ultima istanza alla domanda dicotomica: amiloide presente/assente.

IMPATTO DIAGNOSTICO E UTILITÀ CLINICA DELLA PET-AMILOIDE

L'utilizzo della PET-amiloide non può prescindere da un work up diagnostico dedicato per disturbi cognitivi che includa almeno una valutazione clinica effettuata da personale esperto, un esame neuropsicologico, e un approfondimento di neuroimaging (TC o RM encefalo). La corretta esecuzione di tali indagini, utilizzando protocolli validati, è in grado di ridurre sensibilmente l'incertezza diagnostica, che rappresenta uno dei principali prerequisiti all'esecuzione di una PET-amiloide [4,10].

Rispettando tali premesse, che sono anche incluse nelle raccomandazioni di utilizzo, la PET-amiloide rappresenta un utile strumento nella diagnosi delle demenze e dei disturbi cognitivi, essendo in grado di modificare l'orientamento diagnostico del clinico in circa un paziente su cinque, e incrementandone sensibilmente la confidenza diagnostica [11] **(Tabella 1)**.

Bibliografia

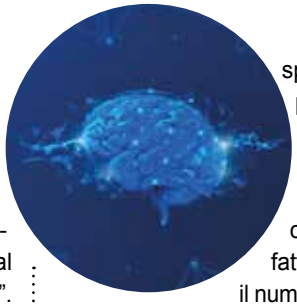
1. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC et al. *NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease.* Alzheimers Dement 2018; 14(4): 535-62.
2. Jack CR Jr, Barrio JR, Kepe V. *Cerebral amyloid PET imaging in Alzheimer's disease.* Acta Neuropathol 2013; 126(5), 643-57. DOI: 10.1007/s00401-013-1185-7.
3. Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H et al. *Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study.* Alzheimers Dement 2015; 11(8): 964-74. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.02.004.
4. Guerra UB, Nobili FM, Padovani A, Perani D et al. *Recommendations from the italian interdisciplinary working group (AIMN, AIP, SINDEM) for the utilization of amyloid imaging in clinical practice.* Neurol Sci 2015; 36(6): 1075-81.
5. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, Tijms BM, et al. *Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia: A Meta-analysis.* JAMA 2015; 313(19): 1924-38. DOI: 10.1001/jama.2015.4668.
6. Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, Knol DL et al. *Prevalence of Amyloid PET Positivity in Dementia Syndromes: A Meta-analysis.* JAMA 2015; 313(19): 1939-49. DOI: 10.1001/jama.2015.4669.
7. Zwan MD, Bouwman FH, Konijnenberg E, van der Flier WM et al. *Diagnostic impact of [18 F] Flutametamol in PET in early onset dementia.* Alzheimers Res Ther 2017; 9(1): 2.
8. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA et al. *Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*. Alzheimer's dement 2011; 7(3): 280–92. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.003.
9. Bullich S, Seibyl J, Catafau AM, Jovalekic A et al. *Optimized classification of 18F-Florbetaben PET scans as positive and negative using an SUVR quantitative approach and comparison to visual assessment.* Neuroimage Clin 2017; 13: 325-32. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.04.025.
10. Grande G, Vanacore N, Vetrano DL, Cova I et al. *Free and cued selective reminding test predicts progression to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment.* Neurol Sci 2018; 39(11): 1867-75. DOI: 10.1007/s10072-018-3507-y.
11. Spallazzi M, Barocco F, Michelini G, Morelli N et al. *The Incremental Diagnostic Value of [18F] Florbetaben PET and the Pivotal Role of the Neuropsychological Assessment in Clinical Practice*. J Alzheimers Dis 2019; 67:1235-1244. DOI: 10.3233/JAD-180646.

Verso l'approvazione di **ofatumumab** nella **sclerosi multipla recidivante**

● Terapia già disponibile e approvata per la leucemia linfatica cronica, **ofatumumab si candida ora anche a trattamento per le forme di sclerosi multipla recidivante (RMS) negli adulti**: alla fine dello scorso febbraio infatti Novartis, l'azienda che sviluppa e commercializza la molecola, ha annunciato che le autorità regolatorie USA e UE hanno accettato il deposito della domanda di registrazione. Ofatumumab è un anticorpo monoclonale completamente umano che si lega al CD-20 sulla superficie delle cellule B, inducendone la lisi.
La domanda di registrazione si basa sui dati degli studi di Fase III ASCLEPIOS I e II, che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di ofatumumab sottocutaneo mensile (autosomministrato) rispetto a teriflunomide orale una volta al giorno negli adulti con RMS.
In entrambi gli studi, a fronte di un profilo di sicurezza favorevole, ofatumumab è risultato superiore rispetto a teriflunomide, mostrando una riduzione significativa e clinicamente rilevante nel numero di ricadute confermate, valutate come tasso di ricadute annualizzato. L'autorizzazione da parte dell'Ente regolatorio statunitense è attesa per il prossimo giugno, mentre l'autorizzazione da parte dell'EMA dovrebbe arrivare nel secondo trimestre del 2021.
Segnaliamo in questo spazio anche

Motore Sanità

Focus sull'**emicrania** in Veneto



● L'emicrania è stata al centro di un recente convegno organizzato da Motore Sanità per fare il punto nella regione Veneto, dal titolo **"Emicrania: una patologia endemica da riconsiderare"**. La sanità veneta su questo fronte è ben organizzata, con il Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Cura delle Cefalee del Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Padova, e con Centri di Cura per le Cefalee pressoché in tutte le ULSS della Regione. E questo certamente rappresenta un vantaggio, viste le dimensioni della patologia. Da un'indagine presentata durante il convegno, realizzata da CGIA Mestre, risulta che ogni anno il numero delle persone a cui è stata diagnosticata la patologia è pari al 10,2 per cento della popolazione.
"L'indagine è stata effettuata su un campione rappresentativo di cittadini maggiorenni residenti in Veneto. Il dato principale riguarda il numero di persone a cui è stata diagnosticata l'emicrania, pari a 418.000 individui. Tuttavia, l'emicrania viene spesso sottovalutata, anche dalle stesse persone che ne soffrono: un ulteriore approfondimento ha permesso di stimare l'entità del "sommerso", fenomeno che nella nostra regione riguarderebbe circa 44.000 persone. Alla luce di questo fattore, è possibile stimare in circa 462.000 il numero di individui che soffrono di emicrania, valore pari all'11,2 per cento della popolazione del Veneto", ha spiegato Alberto Cestari, ricercatore del Centro Studi Sintesi CGIA Mestre. **"Dallo studio emerge chiaramente come l'emicrania impatti negativamente non solo sulla salute delle persone, ma anche sulla produttività delle imprese e, in ultima analisi, sulla capacità di generare reddito. La perdita di produttività causata dall'emicrania alle imprese del Veneto è pari a 1,8 miliardi di euro all'anno,** circa l'1,3 per cento del valore aggiunto regionale. Gli effetti negativi dell'emicrania sul sistema produttivo veneto appaiono, pertanto, particolarmente rilevanti: non sorprende che questa patologia sia la causa di 2,2 milioni di giorni di assenza dal posto di lavoro nel corso di un anno", ha spiegato Renato Mason, Segretario CGIA Mestre.

la NEUROLOGIA italiana
on line

Un sito semplice e facile da consultare, arricchito di contenuti multimediali

Una NEWSLETTER con approfondimenti dalla letteratura e highlights dai congressi

PER RICEVERE LA NEWSLETTER
Basta iscriversi al sito
www.neurologiaitaliana.it

Oppure comunicare il proprio indirizzo di posta elettronica a
info@medicoepaziente.it

la notizia, comunicata ai primi di marzo, relativa alla **nomina di Giuseppe Pompilio a nuovo Patient Access Head di Novartis Farma Italia.** In questo ruolo ha la responsabilità di indirizzare e coordinare le attività dell'azienda relative al market access e ai rapporti con le istituzioni sanitarie, nazionali e regionali. Particolarmente rilevanti in quest'ambito sono i progetti e le iniziative di partnership con interlocutori istituzionali e mondo medico-scientifico, finalizzate a consentire ai pazienti italiani, in un'ottica di sostenibilità del sistema, l'accesso ai trattamenti appropriati e innovativi. Giuseppe Pompilio è entrato in Novartis nel 2015 dopo aver acquisito una consolidata esperienza nel mondo dell'industria farmaceutica.

Malattia di Parkinson

Gli **oligomeri di alfa-sinucleina** nel SNP come nuovi **biomarcatori** di malattia

● Ha meritato la pubblicazione sulla prestigiosa rivista Brain, lo studio interamente italiano coordinato dall'Università Statale di Milano, che attraverso la biopsia cutanea **ha identificato degli aggregati proteici in periferia che si candidano così a diventare nuovi potenziali biomarcatori per la malattia di Parkinson, sostenendo anche l'ipotesi che la patologia insorga alla periferia del sistema nervoso.** Il lavoro è frutto della collaborazione del gruppo di ricerca del Dipartimento di Bioscienze dell'Università di Milano, guidato da Graziella Cappelletti, con il Centro Parkinson dell'Ospedale Gaetano Pini-CTO e Fondazione Grigioni per il Morbo di Parkinson di Milano che ha finanziato lo studio.
Un campo di ricerca emergente nella patogenesi della malattia di Parkinson è lo studio di alterazioni osservabili a livello periferico e nei pazienti ancora in vita. Questo lavoro è stato effettuato su piccole biopsie cutanee, campioni che si possono ottenere in modo semplice e poco invasivo dai pazienti, e ha rivelato per la prima volta la presenza di forme precoci di aggregazione, gli oligomeri di alfa-sinucleina, nel sistema nervoso periferico che innerva la pelle. Le analisi sono state effettuate su soggetti sani, su pazienti affetti dalla malattia di Parkinson e su un gruppo molto raro costituito da 19 coppie di gemelli omozigoti discordi per la malattia. L'approccio sperimentale utilizzato permette di distinguere in modo accurato, con elevata sensibilità e specificità, campioni provenienti da soggetti sani da quelli affetti da malattia di Parkinson. "L'impatto di questo studio - commenta Graziella Cappelletti – è duplice. Innanzitutto, **la scoperta di oligomeri di alfa-sinucleina nel sistema nervoso periferico contribuisce alla comprensione dei meccanismi patogenetici nella malattia di Parkinson** supportando la teoria emergente che la patologia abbia inizio in periferia e si propaghi poi al SNC. In aggiunta, questo studio indica che la presenza degli aggregati di alfa-sinucleina sia un biomarker della patologia e possa essere utilizzato per seguire nel tempo i pazienti, per esempio, nel corso di futuri trial clinici".

Miastenia grave generalizzata

Zilucoplan si rivela promettente in uno **studio di fase 2**

● La miastenia grave (MG) è una rara malattia autoimmune caratterizzata dalla produzione di autoanticorpi che hanno come bersaglio più comune il recettore nicotinico dell'acetilcolina (AChR). I pazienti affetti da MG generalizzata (gMG) presentano un'importante disabilità clinica, un carico di malattia persistente ed effetti avversi attribuibili all'immunosoppressione cronica. Vi sono dunque bisogni non del tutto soddisfatti, riferibili soprattutto alla necessità di terapie mirate, al fine di migliorare il controllo della malattia e la qualità di vita dei pazienti. Al riguardo meritano di essere segnalati i risultati di uno studio di fase 2, pubblicato su Jama Neurology che ha valutato gli effetti di zilucoplan, un inibitore della frazione C5 del complemento. Attualmente **vi sono diverse prove a sostegno del ruolo della cascata del complemento terminale nei soggetti affetti da gMG positiva ad autoanticorpi AChR.** Nel trial randomizzato e controllato con placebo, zilucoplan ha migliorato significativamente la debolezza muscolare e ha prodotto un impatto positivo nello svolgimento delle attività quotidiane nei soggetti con gMG da moderata a grave. Lo studio multicentrico della durata di 12 settimane, ha coinvolto 44 pazienti adulti che sono stati randomizzati a trattamento quotidiano con zilucoplan alla dose di 0,1 mg/kg o di 0,3 mg/kg oppure a ricevere placebo, in aggiunta alla terapia abituale. **Maggiori effetti positivi sono stati osservati con la somministrazione al dosaggio di 0,3 mg/kg/die.** Sul fronte della safety, il farmaco ha mostrato un buon profilo di tollerabilità e sicurezza. L'effetto clinico osservato in questo studio con zilucoplan è stato simile a quanto ottenuto negli studi condotti con un'altra molecola di recente approvata dallo FDA statunitense per il trattamento della gMG, elucizumab, un inibitore del complemento somministrato ev.

LICE-Lega italiana contro l'epilessia

Il colore viola per ricordare l'IMPORTANZA di una PATOLOGIA dal FORTE IMPATTO SOCIALE

"Lo scorso 10 febbraio si è celebrata in tutto il mondo la Giornata internazionale dell'epilessia, promossa da ILAE (International League Against Epilepsy) e nel nostro Paese, dalla Lega italiana contro l'epilessia (LICE), un momento per riflettere su una patologia dal forte impatto sociale e molto spesso ancora stigmatizzata"

Già i dati fanno capire la dimensione del problema. L'epilessia colpisce circa 50 milioni di persone in tutto il mondo. Nei Paesi industrializzati, interessa circa 1 persona su 100: si stima quindi che in Europa le persone con epilessia siano 6 milioni, in Italia 500mila. Secondo le stime attuali, in Italia ogni anno si verifichino 86 nuovi casi nel primo anno di vita, 20-30 nell'età giovanile/adulta e 180 dopo i 75 anni. Alla base dell'alto tasso di incidenza nel primo anno di vita ci sono soprattutto fattori genetici e rischi connessi a cause di sofferenza perinatale, mentre per gli over 75 la causa risiede nel concomitante aumento delle patologie epilettogene legate all'età: ictus cerebrale, malattie neurodegenerative, tumori e traumi cranici. Cosa serve dunque per migliorare la vita di tutti questi pazienti? Solidarietà, ricerca, supporto rappresentano gli elementi chiave, racchiusi nel claim che la LICE ha lanciato in occasione della Giornata: "La solidarietà si propaga. #liberalaricerca". Un messaggio che sottolinea proprio come il futuro di questa patologia vada costruito ogni giorno, passo dopo passo, con il supporto di tutti. Un gesto solidale, infatti, può diventare contagioso e fare la differenza. "La ricerca scientifica ha fatto enormi passi avanti nella diagnosi e cura dell'epilessia. Ma c'è ancora tanto da fare... " ha sottolineato alla presentazione della Giornata il presidente LICE Oriano Mecarelli. "Il fatto che le crisi arrivino spesso senza alcun preavviso, potendo provocare traumatismi o altri tipi di conseguenze negative, rende le persone con epilessia insicure, ansiose e dipendenti dagli altri. Ma non tutti possono contare sull'aiuto di una persona cara e l'assistenza socio-sanitaria sul territorio è ancora molto carente. Aiutare davvero le persone con epilessia - conclude il prof. Mecarelli - significa finanziare e stimolare la ricerca, organizzare meglio i Centri specializzati su tutto il territorio nazionale, scoprire nuove strategie di cura e consentire a tutti l'accesso alle terapie più innovative: solo questo potrebbe consentire una qualità di vita il più possibile normale". Molte sono state le iniziative per la Giornata, che quest'anno per la LICE è stata l'occasione per festeggiare i 15 anni di attività. A cominciare dall'evento al Piccolo Eliseo di Roma "Il nostro album dei ricordi. 15 anni di immagini e parole per raccontare l'epilessia", proseguendo con open day e spettacoli. E per concludere non poteva mancare l'illuminazione dei principali monumenti storici con il colore viola, simbolo dell'epilessia.

L'ATTENZIONE DELL'OMS PER I PAESI IN VIA DI SVILUPPO

Se i dati di incidenza e prevalenza dell'epilessia nel mondo Occidentale fanno riflettere, ancora più preoccupante, se non drammatica, è l'epidemiologia nei Paesi in via di sviluppo. Nelle aree più disagiate del pianeta, la prevalenza della patologia diventa 3-4 volte più frequente. L'Organizzazione Mondiale della Salute (OMS) ha più volte posto l'attenzione, sottolineando anche che nel mondo l'accesso alle cure necessita di un'inversione di rotta: dati allarmanti dell'OMS infatti, evidenziano come la disponibilità di farmaci antiepilettici nei Paesi a basso e medio reddito sia inferiore al 50 per cento. Ma l'80 per cento delle persone con epilessia vive proprio nei Paesi a medio-basso reddito e, di queste, circa tre quarti potrebbe non ricevere le cure necessarie.

Nell'ambito dell'Assemblea plenaria dell'OMS è prevista la discussione dell'Epilepsy Action Plan promosso da ILAE e IBE (International Bureau for Epilepsy), e appoggiato da molti Stati membri.

Se il Piano verrà approvato, gli Stati membri dell'OMS dovranno nel prossimo decennio mettere in atto tutte le azioni possibili per assicurare migliori strategie di diagnosi e cura alle persone con epilessia e migliorarne la qualità di vita.

Alzheimer Europe

La MALATTIA DI ALZHEIMER Uno tsunami che si abbatterà sull'EUROPA, e soprattutto sull'ITALIA

> **"Grazie a stili di vita più sani, un migliore livello di istruzione e a una maggiore sensibilizzazione verso la prevenzione, l'incidenza della malattia di Alzheimer sta calando"**

A fare da contrappeso però, vi è il progressivo aumento dell'invecchiamento della popolazione che farà sì che nei prossimi 30 anni la prevalenza della malattia crescerà in maniera vertiginosa. Ecco in sintesi i risultati dell'ultimo rapporto che **Alzheimer Europe**, l'organizzazione che racchiude 39 associazioni di 35 Paesi che si occupano della malattia, ha presentato di recente alla Commissione europea. Il report che arriva a distanza di dieci anni dal precedente mostra come se oggi gli europei in queste condizioni sono circa 10 milioni, entro il 2050 saranno il doppio: e questo significa più o meno 20 milioni di persone prive di autonomia, bisognose di cure e assistenza nell'attesa di un farmaco risolutivo. **Ma com'è la situazione italiana? Il nostro è il Paese con il più elevato numero di persone affette da demenza ovvero oltre un milione e 200mila, in pratica circa il 2,12 per cento della popolazione. Ma l'Italia è anche il Paese più longevo, con l'aspettativa di vita maggiore rispetto agli altri stati del Vecchio Continente, con l'ovvia conseguenza che entro il 2050 i casi di demenza stimati saliranno a 2,5 milioni.** Un primato tutt'altro che positivo che potrebbe mettere a dura prova la tenuta del nostro Sistema sanitario, già fragile e compromesso anche dagli ultimi eventi legati all'epidemia di coronavirus.

Non solo, il peso della malattia graverà ancora più a livello sociale: contando una media di 3 tra familiari o caregiver che dovranno occuparsi dell'assistenza dei malati di Alzheimer, si prevede che le persone impegnate sul campo potranno arrivare a sfiorare i 10 milioni! Dati drammatici dunque, che prospettano costi economici e sociali senza precedenti, ma anche l'impegno di tutti gli attori coinvolti, dalle Istituzioni al mondo accademico, alle aziende. Solo con l'attuazione di politiche e partnership virtuose si potrà dare una risposta concreta e cercare di arginare l'impatto dell'Azheimer.

Società italiana di neurologia

Rischio di DIABETE e ABITUDINE AL FUMO: scoperto un legame diretto pancreas-cervello

● Alla fine dello scorso gennaio, la Società italiana di neurologia (SIN) ha diffuso i risultati di un lavoro che gettano le basi per comprendere meglio la relazione tra rischio di diabete e abitudine al fumo. È noto da tempo che i fumatori abbiano un aumentato rischio di sviluppare diabete, ma fino a oggi la causa era rimasta sconosciuta. Lo studio in questione, pubblicato sulla rivista Nature (Duncan A et al. Habenular TCF7L2 links nicotine addiction to diabetes. Nature 2019; 574: 372-377), **individua un legame diretto tra il pancreas e una specifica regione cerebrale, l'abenula mediale, dimostrando così l'esistenza di un asse tra un gruppo di neuroni in essa localizzati, che presenta dei recettori per la nicotina e le cellule del pancreas che regolano il metabolismo del glucosio e quindi dell'insulina, attraverso un fattore di trascrizione, denominato TCF7L2, fortemente presente nelle stesse cellule dell'abenula mediale. Questo fattore regola a sua volta l'ormone GLP-1 che modula la secrezione di insulina dal pancreas.** Mediante tecniche di biologia molecolare, è stato dimostrato che l'assenza del fattore di trascrizione, in un gruppo di topi mutanti, non dà luogo allo sviluppo di alterazioni del metabolismo glucidico. Inoltre, attraverso un sistema di mappatura, iniettando un tracciante fluorescente nel pancreas, è stato osservato che tale tracciante si andava a localizzare proprio nell'area cerebrale indicata.

"Questo studio – commenta il professor Antonio Pisani, dell'Università di Roma Tor Vergata – è la prova che nell'uomo esiste una regolazione diretta, da parte di specifiche aree cerebrali, del metabolismo glucidico, e che questo 'asse' diretto venga modificato dal consumo di nicotina". Serviranno sicuramente ulteriori studi sperimentali e sull'uomo, ma i dati fin qui raccolti pongono le basi sia per spiegare l'osservazione clinica, sia per disegnare strategie di profilassi e terapie specifiche per un nuovo target.