la NEUROLOGIA italiana

ANNO XVI ~ NUMERO 2.2020 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

EMICRANIA

Patogenesi, diagnosi e terapia di una patologia disabilitante, ma curabile

MALATTIA DI ALZHEIMER

L'inaspettato coinvolgimento del midollo spinale

SCLEROSI MULTIPLA

Quali fattori guidano la scelta della terapia di prima linea?

CORONAVIRUS E NEUROINFIAMMAZIONE

Alcune riflessioni a margine della pandemia da SARS-CoV-2

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

medico e paziente

MP 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

Carta di credito
Collegandosi al sito
www.medicoepaziente.it
oppure
www.neurologiaitaliana.it

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

RUBRICHE

30
News dalla letteratura

41
News dalle aziende

ARTICOLI

5
EMICRANIA

UNA MALATTIA NEUROLOGICA CRONICA, DISABILITANTE E CURABILE

L'emicrania è la terza patologia più frequente e la seconda più disabilitante per il genere umano secondo l'OMS. Si tratta di una patologia complessa e seria, ma fortunatamente curabile
CRISTINA TASSORELLI

6
FISIOPATOGENESI

14
LA DIAGNOSI

22
LA TERAPIA

ROBERTO DE ICCO, DANIELE MARTINELLI, MARTA ALLENA, CRISTINA TASSORELLI

32
CORONAVIRUS E NEUROINFIAMMAZIONE
ALCUNE RIFLESSIONI A MARGINE DELLA PANDEMIA DA SARS-CoV-2
Se il SARS-CoV-2 fosse dotato di neurotropismo, la sua presenza sarebbe rilevante dal punto di vista patogenetico?
LUCA STEARDO

36
NEUROINFIAMMAZIONE E DEPRESSIONE
I POSSIBILI ESITI DELLA MALATTIA COVID-19 NELL'ANZIANO
In base alle osservazioni raccolte sembra esserci una stretta relazione tra infezione da SARS-CoV-2, neuroinfiammazione e depressione
LUCA STEARDO

la NEUROLOGIA italiana
ANNO XVI – NUMERO 2.2020 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con SIN

Anno XVI - n. 2 - 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
Marta Allena, Roberto De Icco, Daniele Martinelli, Luca Steardo, Cristina Tassorelli

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

EMICRANIA

Una malattia neurologica cronica, disabilitante e curabile

L'emicrania **non è solo un sintomo**, *bensì una* **malattia neurologica** *che colpisce principalmente, ma non esclusivamente, il sesso femminile, nelle fasi centrali della vita. È una* **patologia complessa**, *con una forte componente genetica sulla quale si inseriscono, modellandola nel decorso e nella severità, vari altri fattori, e che colpisce transitoriamente, ma in maniera ricorrente, varie strutture cerebrali, causando l'alterazione o persino l'inibizione di varie funzioni (motorie, cognitive, sensoriali) insieme alla comparsa di sintomi disabilitanti (dolore, nausea, vomito, intolleranza a luce o rumore). L'emicrania rappresenta la* **terza patologia più frequente** *e la* **seconda più disabilitante** *per il genere umano secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità. Una patologia neurologica seria per la quale sono oggi disponibili un buon numero di conoscenze scientifiche e diversi farmaci innovativi, specifici e selettivi. Ciononostante rimane una malattia misconosciuta e non adeguatamente trattata, a dispetto di una disabilità grave e di costi per l'individuo e la società decisamente imponenti.*

Cristina Tassorelli
Headache Science Centre, IRCCS Fondazione Mondino
Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università degli Studi di Pavia

IN BREVE

• Il meccanismo fisiopatogenetico dell'emicrania è complesso. La patologia si caratterizza per l'insorgenza di attacchi che schematicamente possono essere suddivisi in quattro fasi: fase prodromica, aura emicranica, fase cefalalgica e fase postdromica. Il susseguirsi di questi eventi è determinato dall'interazione di differenti componenti del sistema nervoso centrale e del distretto cranico, che nel loro insieme costituiscono il sistema trigemino-vascolare.

• Un ruolo importante, ipotizzato già da qualche anno, nella patogenesi dell'emicrania è rivestito dal calcitonin gene-related peptide (CGRP), che oggi viene considerato un marcatore di attivazione del sistema trigemino-vascolare.

GLI AUTORI

Roberto De Icco, Daniele Martinelli, Marta Allena, Cristina Tassorelli

Headache Science Centre, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia
Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università degli Studi di Pavia, Pavia

SYNOPSIS EMICRANIA

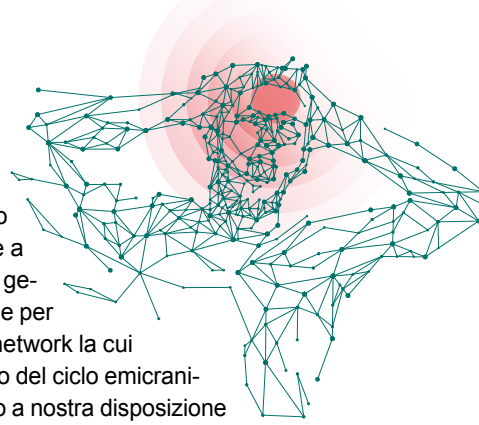
Fisiopatogenesi

L'emicrania è caratterizzata dalla ricorrenza di attacchi che possono essere schematicamente suddivisi in quattro fasi: 1) fase prodromica (fatica, sonnolenza, difficoltà di concentrazione, contrattura della muscolatura cervicale ecc.); 2) aura emicranica (disturbi visivi, sensitivi o motori transitori), presente in fino al 30 per cento dei pazienti; 3) fase cefalalgica, dove il dolore è tipicamente accompagnato da nausea, fotofobia, fonofobia e osmofobia; 4) fase postdromica, anche di lunga durata **(FIGURA 1)**. La patofisiologia che sottende il susseguirsi di questi eventi è complessa e coinvolge l'interazione di differenti componenti del sistema nervoso centrale e del distretto cranico, che nel loro insieme costituiscono il "sistema trigemino-vascolare" (STV).

⊙ SISTEMA TRIGEMINO-VASCOLARE E DOLORE EMICRANICO

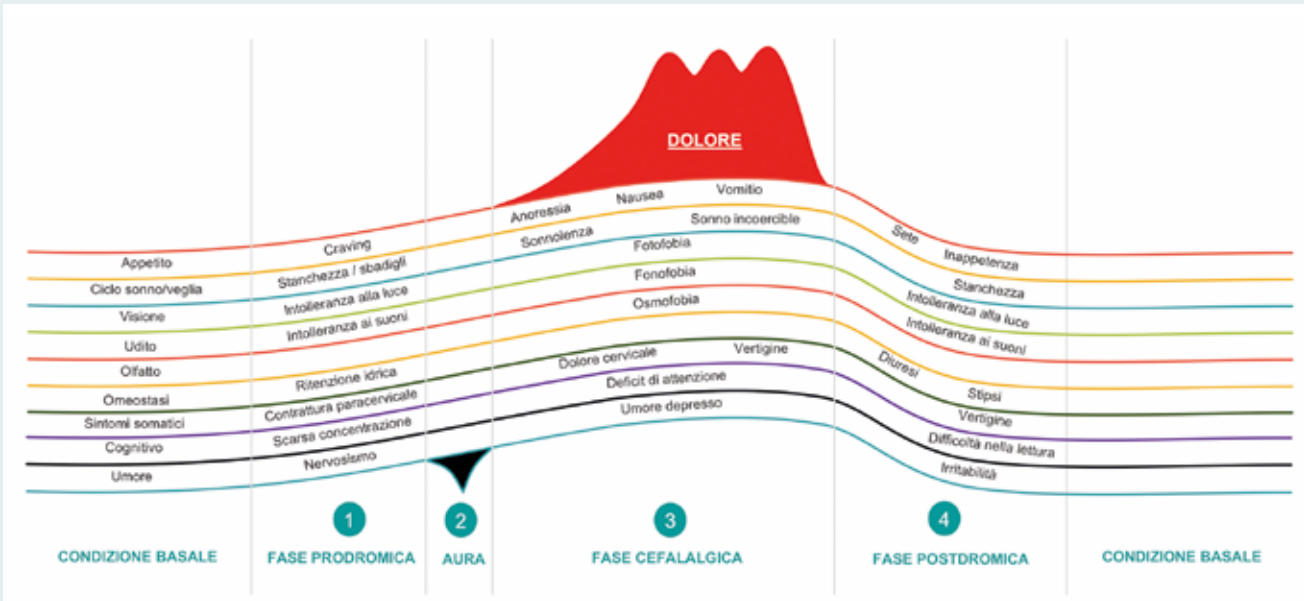
La componente periferica del STV è costituita dai rami nervosi trigeminali, principalmente fibre C non-mielinizzate e fibre mielinizzate Aδ di piccolo calibro, dirette a innervare le meningi, i vasi sanguigni meningei e intracranici, e i seni venosi. Tali terminazioni contengono vari peptidi vasoattivi implicati nella patofisiologia emicranica, tra cui CGRP, PACAP e VIP, e rappresentano le diramazioni periferiche dei neuroni pseudounipolari del ganglio trigeminale (neurone di I° ordine del STV) (1). Il ganglio trigeminale è situato al di fuori della barriera emato-encefalica e tale aspetto risulta di particolare rilievo in chiave moderna, in quanto questo potrebbe rappresentare uno dei siti di azione dei nuovi farmaci, gli anticorpi monoclonali anti-CGRP che, per caratteristiche e peso molecolare, non appaiono in grado di oltrepassare la barriera emato-encefalica in percentuale significativa. I prolungamenti centrali dei neuroni del ganglio trigeminale, insieme ad afferenze somatiche di probabile origine extracranica, convergono a livello tronco-encefalico (nucleo trigeminale spinale) al confine con i primi metameri del midollo spinale cervicale entrando in contatto con un gruppo di neuroni che nel complesso costituisce il "complesso trigemino-cervicale" (TCC – neurone di II° ordine del STV). Il TCC rappresenta una stazione fondamentale del STV, in quanto costituisce l'interfaccia tra la sua componente periferica e il suo sviluppo all'interno del sistema nervoso centrale (2). A partire dal TCC, il STV si sviluppa con proiezioni ascendenti verso il talamo che didatticamente rappresenta il neurone di III° ordine del STV. Dal tratto trigemino-talamico originano inoltre diramazioni che prendono contatto con varie strutture tronco-encefaliche e diencefaliche tra cui, di particolare importanza, l'ipotalamo, la sostanza grigia peri-acqueduttale, il locus ceruleus e i gangli della base (3). Infine, il STV si completa con proiezioni talamo-corticali diffuse, tra cui quelle dirette alla corteccia somatosensitiva primaria e secondaria, alla corteccia motoria, alla corteccia visiva e uditiva e alla corteccia associativa parietale [4] (**FIGURA 2** a pagina 8).

I meccanismi di innesco di un attacco emicranico e l'esistenza di un vero e proprio "migraine generator" non sono del tutto noti e sono ancora fonte di dibattito.



L'idea dell'esistenza di un "migraine generator" è stata inizialmente proposta dal gruppo di Weiller et al. tramite uno studio di neuroimaging condotto con PET che mostrava come la porzione rostrale dorsale del ponte fosse attiva durante attacco spontaneo di emicrania, e così rimanesse anche dopo somministrazione di sumatriptan e risoluzione del dolore (5). Più recentemente, Stankewitz et al. hanno invece dimostrato come il nucleo trigeminale spinale, quando esposto a una stimolazione nocicettiva, presenti diversi livelli di attivazione all'interno del ciclo emicranico, risultando minimamente attivato in fase inter-ictale e massimamente attivato in fase pre-ictale (6). In un'ottica più moderna appare pertanto troppo semplicistico pensare a un singolo e specifico generatore, e si propende per l'esistenza di diversi network la cui attività oscilli all'interno del ciclo emicranico. I dati sull'ipotalamo a nostra disposizione avvalorano questa ipotesi. L'ipotalamo infatti non solo appare già attivato in fase pre-ictale, ma è caratterizzato da connessioni dinamiche: in fase pre-ictale mostra una forte connessione funzionale con il nucleo trigeminale

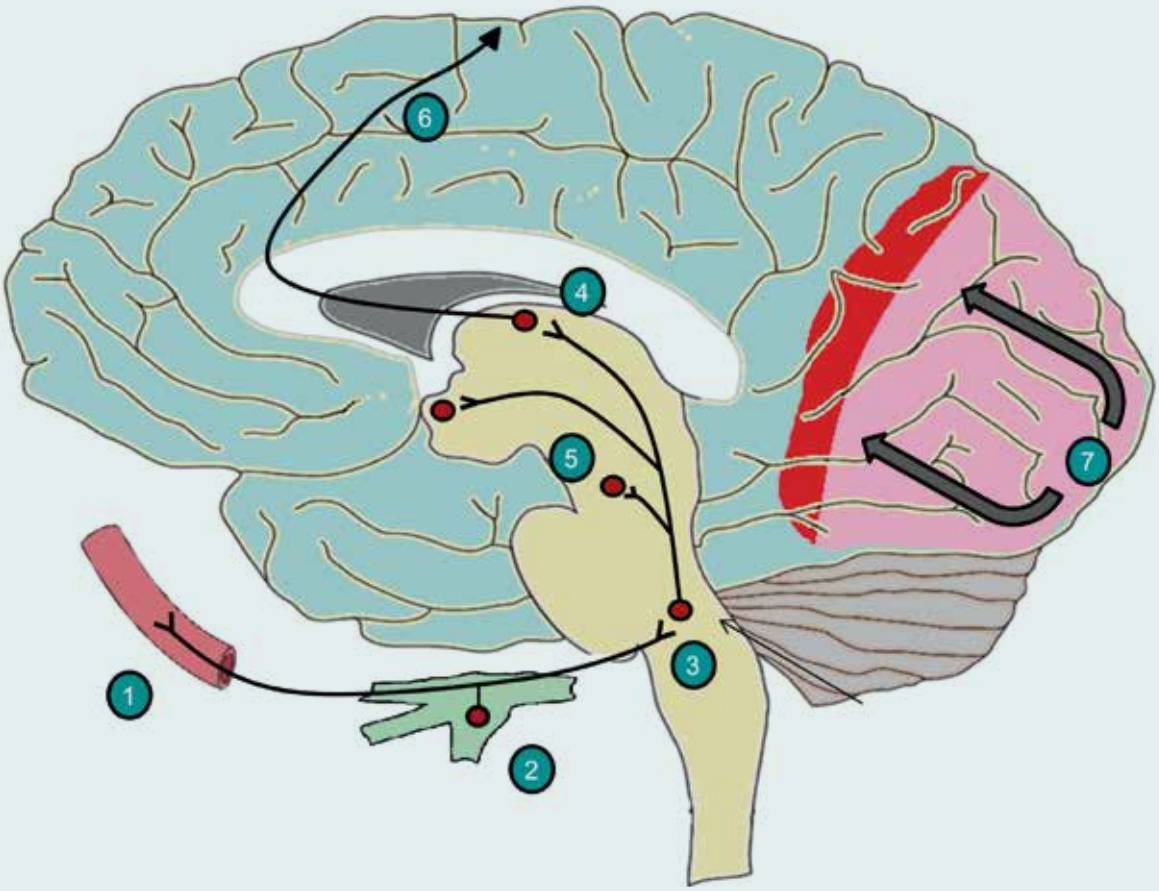
FIGURA 1 Schematizzazione delle fasi del ciclo emicranico



Note:

1. **FASE PRODROMICA**: comparsa di sintomatologia non dolorosa che precede l'attacco emicranico in un periodo di tempo variabile (da alcune ore ad alcuni giorni). La sintomatologia presente durante la fase prodromica può esaurirsi o continuare durante le successive fasi del ciclo emicranico.
2. **AURA EMICRANICA:** presente in circa il 30 per cento dei pazienti emicranici. Secondo l'ICHD-III, l'aura emicranica è caratterizzata dalla presenza di uno o più dei seguenti sintomi, di durata compresa tra 5 e 60 minuti, e sempre completamente reversibili: visivi, sensitivi, parola/linguaggio, motori, sintomi del tronco encefalo, sintomi retinici.
3. **FASE CEFALALGICA:** la fase saliente dell'attacco emicranico. Il dolore, tipicamente di durata compresa tra le 4 e le 72 ore, può presentare le seguenti caratteristiche (almeno due di queste per porre diagnosi secondo ICHD-II): unilaterale, pulsante, intensità moderata/severa, aggravata dall'attività fisica. Al dolore emicranico si associano nausea, vomito, fotofobia e fonofobia.
4. **FASE POSTDROMICA:** segue la fase cefalalgica ed è caratterizzata da sintomatologia non dolorosa, anche di lunga durata. La fase postdromica è stata descritta nell'80 per cento dei pazienti emicranici e può essere francamente disabilitante, prolungando l'incapacità del paziente a riprendere le normali attività anche dopo il termine del dolore. La sintomatologia può insorgere al termine dell'attacco di dolore, oppure essere già presente nelle fasi precedenti del ciclo emicranico e qui proseguire.

FIGURA 2 Schematizzazione dei principali meccanismi patofisiologici alla base dell'emicrania

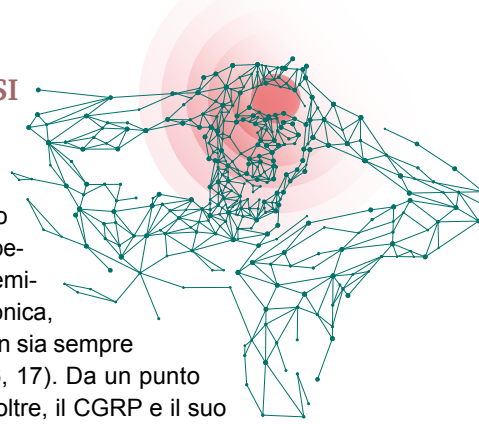


spinale mentre, in fase ictale, la sua connettività si modifica diventando più marcata verso la porzione dorsale rostrale del ponte (che potrebbe avere più un ruolo nel mantenimento dell'attacco emicranico) (7).

L'origine del dolore emicranico è stata storicamente associata alla vasodilatazione delle strutture vascolari del distretto cranico, secondo la teoria puramente "vascolare" inizialmente proposta da Wolff e colleghi (8). Il ruolo della vasodilatazione è stato poi ridimensionato nel tempo, come anche dimostrato dall'osservazione che non tutti i vasodilatatori siano in grado di scatenare un attacco simil-emicranico (9). Più in generale, evidenze cliniche e pre-cliniche suggeriscono che il dolore emicranico origini dalla stimolazione/attivazione di recettori nocicettivi meningei, in particolare in corrispondenza del decorso delle arterie meningee (10, 11). Dati di ANGIO-risonanza condotta durante attacco spontaneo di emicrania non hanno inizialmente confermato l'associazione tra dolore unilaterale e dilatazione delle arterie extra-craniche, mostrando invece un'associazione con la vasodilatazione di strutture vascolari intra-craniche omolaterali al dolore. Tuttavia, in un sottogruppo di pazienti trattati con beneficio con sumatriptan s.c. era presente vasocostrizione esclusiva della vascolarizzazione extra-cranica, al di fuori della barriera emato-encefalica (12). Tale dato mette ulteriormente in discussione il ruolo causale della sola vasodilatazione nel dolore emicranico e suggerisce un ruolo preminente dell'attivazione periferica delle fibre nervose nocicettive. In uno studio successivo dello stesso gruppo, è stata riscontrata una dilatazione precoce dell'arteria meningea media omolaterale al lato del dolore durante attacco emicranico indotto con cilostazolo, inibitore della fosfodiesterasi III dell'AMP ciclico, dotato di attività antiaggregante piastrinica e vasodilatatrice. L'assenza di una risposta analoga nell'arteria temporale superficiale, nonostante una simile innervazione trigeminale, conferma un ruolo preminente delle fibre nocicettive trigeminali a livello meningeo nelle fasi precoci dell'attacco emicranico (13).

⊙ CGRP ED EMICRANIA

Il calcitonin gene-related peptide (CGRP) è un peptide di 37 aminoacidi diffusamente presente nel corpo umano e, nello specifico, nel sistema nervoso centrale e periferico



Note:

Le terminazioni periferiche del sistema trigemino-vascolare (STV) entrano in contatto con le meningi, i vasi sanguigni meningei e intracranici e i seni venosi ❶.
La liberazione di sostanze vasoattive (CGRP, PACAP, VIP ecc.) produce vasodilatazione e, di maggior importanza nella patofisiologia emicranica, attivazione e sensibilizzazione della componente periferica del STV. A livello del ganglio trigeminale ❷ è presente il soma dei neuroni pseudounipolari (neuroni di I° ordine del STV). I prolungamenti centripeti entrano in contatto con un gruppo di neuroni denominato complesso trigemino-cervicale (TCC – neurone di II° ordine del STV) ❸. Il TCC rappresenta l'interfaccia tra la componente periferica (fuori dalla barriera emato-encefalica) e centrale del STV. Dal TCC si sviluppano proiezioni ascendenti verso il talamo (neurone di III° ordine del STV) ❹ e altre stazioni tronco-encefaliche ❺, tra cui di rilievo l'ipotalamo, la sostanza grigia peri-acqueduttale e il locus ceruleus.
Il STV si completa con proiezioni talamo-corticali ❻.
Infine, la cortical spreading depression ❼, base dell'aura emicranica, rappresenta un'onda di depolarizzazione che evolve a partire dalla corteccia visiva verso le regioni anteriori. Tale fenomeno elettrico si propaga con una velocità di circa 3 mm/min e presenta un fronte depolarizzante a cui segue l'incapacità transitoria della corteccia cerebrale di rispondere a successivi stimoli.

(14). Il suo recettore è rappresentato da un eterodimero composto da due proteine transmembrana: un recettore accoppiato a proteina G (calcitonin receptor–like receptor–CLR) e una seconda subunità essenziale per garantire un'alta affinità di legame con il CGRP (receptor activity–modifying protein 1–RAMP1). Il CGRP è noto dai primi anni Ottanta quale potente vasodilatatore ed esercita il suo effetto tramite la produzione di AMP ciclico intracitoplasmatico (15).
Il CGRP è oggi considerato un marcatore di attivazione del STV e il suo coinvolgimento nella patogenesi dell'emicrania è stato ipotizzato fin dai primi anni Novanta e le successive ricerche precliniche e cliniche hanno condotto alla creazione dei farmaci bloccanti il CGRP: gli anticorpi monoclonali diretti contro il CGRP o il suo recettore e gli antagonisti recettoriali, i cosiddetti gepanti.
I livelli del CGRP appaiono aumentati nel sangue refluo dalla circolazione cranica (vena giugulare esterna) sia durante attacco spontaneo di emicrania, sia durante stimolazione del ganglio trigeminale. Inoltre, i livelli di tale peptide tendono a normalizzarsi dopo cessazione dell'attacco emicranico indotta da somministrazione di sumatriptan (14). In fase inter-ictale, è stato riscontrato un aumento dei livelli periferici di CGRP nell'emicrania episodica e cronica, sebbene tale dato non sia sempre stato confermato (16, 17). Da un punto di vista anatomico inoltre, il CGRP e il suo recettore sono presenti in importanti strutture del STV e, in particolare, nel ganglio trigeminale. A questo livello, circa il 50 per cento dei neuroni di piccole dimensioni contiene CGRP, mentre il suo recettore è localizzato nei neuroni di medie-grosse dimensioni, così come in alcune cellule gliali satellite (18). Nell'uomo, tramite studi di provocazione, è stato infine dimostrato come la somministrazione sistemica, ma non locale, di CGRP sia in grado di indurre un attacco simil-emicranico in oltre il 50 per cento dei pazienti affetti da emicrania senza aura (9).
Dati recenti suggeriscono che il CGRP possa agire sia in periferia a livello delle terminazioni nervose nocicettive trigeminali sia a livello del ganglio trigeminale, quale mediatore principale all'origine del dolore emicranico. In particolare è stato suggerito che la liberazione antidromica di CGRP da parte delle fibre C possa attivare direttamente le fibre Aδ, unica componente periferica dove è presente il recettore (19). All'attivazione delle fibre Aδ seguirebbe un aumento dell'AMP ciclico intracellulare, noto messaggero di segnale del sistema mediato dal CGRP, e un aumento della probabilità di apertura dei canali HCN (hyperpolarization- activated cyclic nucleotide-gated channels) con conseguente ipereccitabilità del ganglio trigeminale prima e delle altre strutture del STV poi (19). Tale ipotesi è inoltre in linea con recenti dati di letteratura che suggeriscono un ruolo per i canali del potassio ATP-sensibili nella patogenesi emicranica, come suggerito dall'induzione di attacchi simil-spontanei in un'altissima percentuale di soggetti emicranici tramite questo meccanismo (19, 20). Tale attivazione periferica e il riverbero dell'interazione tra fibre C e fibre Aδ potrebbero rappresentare la via di attivazione e sensibilizzazione del STV, così come un punto di accesso non protetto dalla barriera emato-encefalica per le strategie terapeutiche bloccanti il CGRP (21).

⊙ AURA EMICRANICA E CORTICAL SPREADING DEPRESSION

La base patogenetica dell'aura emicranica risiede in un fenomeno della corteccia cerebrale noto come *cortical spreading depression* (CSD).
Inizialmente descritta da Leão et al., la CSD è un fenomeno elettrico caratterizzato da un'onda di depolarizzazione che si propaga lentamente sulla corteccia cerebrale (in media dai 2 ai 5 mm/min nei modelli sperimentali) (22). La corteccia cerebrale, tipicamente a partenza dalle aree visive occipitali, viene interessata in maniera centrifuga

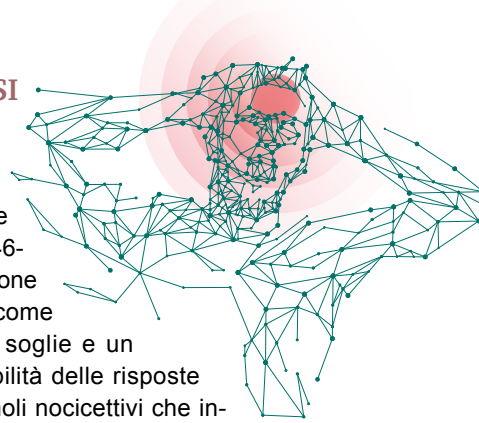
dalla CSD e subisce una depolarizzazione marcata e prolungata. Tale fenomeno la rende incapace di rispondere a ulteriori stimoli per alcuni minuti, da cui il nome di *cortical spreading depression*, quindi segue un recupero spontaneo e completo in circa 15 minuti (23, 24) **(FIGURA 2** a pagina 8**)**. Alla CSD si associano inoltre alterazioni della perfusione ematica cerebrale regionale, che didatticamente possono essere riassunte come segue: iniziale ipoperfusione, fase di iperemia e vasodilatazione (precoce e tardiva), fase di oligoemia/vasocostrizione post-CSD (25). Sebbene la CSD sia di facile studio e dimostrazione in modelli sperimentali animali tramite stimolazione meccanica, elettrica o chimica, essa appare difficilmente rilevabile nell'uomo e solo occasionalmente è stata correlata con la comparsa di sintomi auratici o emicranici (26, 27). Quando confrontate con la tipica sintomatologia dell'aura emicranica, le caratteristiche fisiopatologiche della CSD appaiono sufficientemente congruenti da giustificarne un ruolo chiave. La sequenza temporale e spaziale con cui si presentano i sintomi visivi e sensitivi nell'aura emicranica è congrua con una diffusione somatotopica centrifuga dalla corteccia occipitale verso le regioni anteriori con una velocità di circa 3 mm/minuto; inoltre, la concomitante presenza di sintomi positivi e negativi, può essere ben spiegata dalla propagazione di un fronte depolarizzante inizialmente eccitatorio sulla corteccia cerebrale, cui segue una soppressione dell'attività. Infine, in un paziente sottoposto a risonanza magnetica funzionale durante aura emicranica, è stato recentemente possibile dimostrare le descritte alterazioni della perfusione tipiche della CSD e, nello specifico, una fase iperemica a partenza dalla corteccia occipitale che si diffonde in modo centrifugo (seguendo la descrizione clinica dei sintomi lamentati dal paziente) a una velocità di circa 3,5 mm/minuto, seguita da una fase di ipoperfusione prolungata (28). I dati a nostra disposizione non sono tuttavia conclusivi, basti pensare alla dimostrazione di fenomeni simil-CSD anche nell'emicrania senz'aura (29, 30). Tale osservazione suggerisce che la sola CSD possa non essere sufficiente per produrre i sintomi tipici dell'aura emicranica, ma che debba agire su un substrato suscettibile tipico del paziente affetto da emicrania con aura.

> **"La cortical spreading depression da sola potrebbe non essere sufficiente per produrre i sintomi tipici dell'aura emicranica"**

Ancora di più difficile definizione è il reale ruolo della CSD nella genesi dell'attacco emicranico. Alcuni dati appaiono a favore di questa ipotesi, e in particolare la CSD appare in grado di interagire con il STV tramite: attivazione del TCC (31); modulazione del ganglio trigeminale tramite attivazione di fibre nocicettive meningee (32); attivazione di fibre perivascolari con conseguente rilascio locale di mediatori dell'infiammazione (33). Tuttavia questi risultati non sono stati successivamente confermati, e attualmente si tende a interpretarli come un fenomeno secondario all'irritazione meningea (34). La mancata conferma di liberazione di CGRP dopo CSD appare particolarmente significativa in questo senso, in quanto si ritiene tutt'oggi che il rilascio di questo peptide sia un evento critico dell'attacco emicranico e dell'attivazione del STV. Infine, da un punto di vista clinico, la cefalea può essere omolaterale ai sintomi dell'aura emicranica, oppure più semplicemente essere bilaterale dall'inizio. Inoltre, la possibilità che l'aura emicranica si presenti isolata, senza essere seguita da cefalea, o che inizi quando il dolore è già presente ridimensionano il ruolo casuale della CSD nella genesi dell'attacco emicranico.

⊙ FASE PRODROMICA E FASE POSTDROMICA

La fase prodromica è stata descritta fino all'88 per cento di pazienti emicranici (35) ed è caratterizzata dalla comparsa di un corredo sintomatologico che può precedere l'attacco emicranico anche di 72 ore. La fase postdromica comprende il periodo che va dal termine del dolore fino al momento in cui il paziente avverte di essere tornato alla completa normalità, e arriva a interessare fino all'81 per cento dei pazienti emicranici (36). Queste due fasi presentano elementi in comune quali, la durata complessiva e la presenza di sintomi in parte sovrapponibili (stanchezza, difficoltà di concentrazione, contrattura del collo, flessione del tono dell'umore ecc.). In alcuni casi i sintomi della fase prodromica proseguono senza soluzioni di continuo o si ripresentano, in fase postdromica. Queste caratteristiche suggeriscono che le due possano condividere un analogo substrato fisiopatologico (37). La somministrazione di nitroglicerina, farmaco vasodilatatore che agisce attraverso la liberazione di ossido nitrico, rappresenta un modello validato di emicrania nell'uomo (38) e il suo utilizzo ha permesso di dimostrare l'attivazione di diverse aree corticali, diencefaliche e troncoencefaliche durante la fase prodromica dell'attacco emicranico che comprendono l'ipotalamo, il grigio periacqueduttale, parte dorsale del ponte e le regioni corticali frontali, temporali e occipitali (39). In considerazione della molteplicità e della varietà dei sintomi caratteristici di queste fasi, appare inoltre ragionevole ipotizzare che vi possa essere una disfunzione generale e concomitante di diverse aree sovra- e sottotentoriali. Tale ipotesi è in parte sostenuta dalla dimostrazione in queste fasi di una diffusa riduzione del flusso ematico cerebrale (40), la cui base non è del tutto nota e potenzialmente correlata a



un'ipoperfusione post-CSD (41), o a una vasocostrizione mediata da un'attivazione del locus ceruleus, importante nucleo noradrenergico a livello pontino (39, 42).

⊙ DISRITMIA TALAMO-CORTICALE, DEFICIT DI ABITUAZIONE E SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE

Da un punto di vista neurofisiologico il cervello emicranico presenta alcuni segni distintivi, caratterizzati da un profilo temporale tipico e variabile all'interno del ciclo emicranico. In particolare, nel paziente emicranico è possibile descrivere: 1) un deficit di abituazione, e 2) la presenza di sensibilizzazione centrale (43).

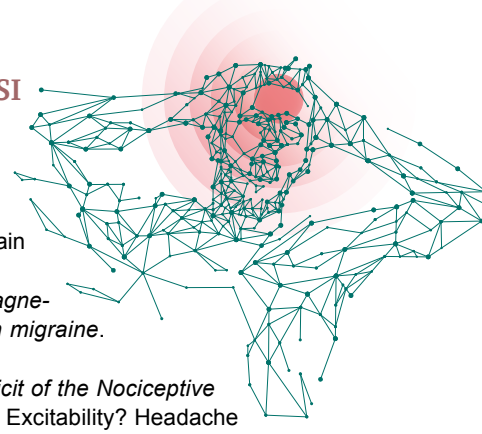
L'abituazione rappresenta un meccanismo fisiologico che porta alla riduzione di una certa risposta a seguito di una stimolazione ripetuta (44), mentre con sensibilizzazione definiamo un aumento dell'eccitabilità neuronale che si manifesta dopo l'esposizione a uno stimolo condizionante e quindi persiste autonomamente per un certo periodo (45). Un deficit di abituazione è stato riscontrato tramite l'utilizzo di un'ampia varietà di stimolazioni (potenziali evocati visivi, potenziali evocati acustici, potenziali evocati somatosensitivi, blink reflex nocicettivo) e, nell'emicrania episodica, tale anomalia appare marcata in fase interictale, tendendo però a normalizzarsi durante attacco emicranico (46-49). La sensibilizzazione centrale si esprime come una riduzione delle soglie e un aumento dell'eccitabilità delle risposte evocate sia con stimoli nocicettivi che innocui e la sua espressione clinica più tipica è l'allodinia cutanea (45). Nell'emicrania episodica, la sensibilizzazione centrale è ben registrabile in fase ictale (50, 51), mentre tende a scomparire in fase intercritica dove, al contrario, è stata dimostrata una minor iniziale ampiezza dei potenziali evocati somatosensitivi (52). Nell'emicrania cronica, la sensibilizzazione centrale di solito è marcata e può coesistere con un deficit di abituazione, almeno per alcune modalità di stimolo (43).

Diverse evidenze scientifiche supportano l'ipotesi che le alterazioni descritte siano sostenute da alterate connessioni funzionali tra talamo e corteccia cerebrale, un fenomeno che viene indicato come "disritmia talamo-corticale" (53, 54). Infine, è stato inoltre ipotizzato che nel paziente emicranico la disritmia talamo-corticale sia sostenuta da una ridotta attivazione delle vie serotoninergiche a partenza dal troncoencefalo (55, 56).

Bibliografia

1. Ashina M, Hansen JM, Do TP et al. *Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting*. Lancet Neurol 2019; 18: 795–804. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30185-1.
2. Noseda R, Burstein R. *Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain*. Pain 2013; 154: 44-53. https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.021.
3. Burstein R, Noseda R, Borsook D. *Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology*. J Neurosci 2015; 35:6619–6629. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015.
4. Noseda R, Jakubowski M, Kainz V et al. *Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: Implications for migraine headache and its associated symptoms*. J Neurosci 2011; 31: 14204–14217. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3285-11.2011.
5. Weiller C, May A, Limmroth V et al. *Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks*. Nat Med 1995; 1:658–660. https://doi.org/10.1038/nm0795-658.
6. Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, May A. *Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks*. J Neurosci 2011; 31:1937–1943. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4496-10.2011.
7. Schulte LH, May A .*The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks*. Brain 2016; 139: 1987-1993. https://doi.org/10.1093/brain/aww097.
8. Tunis MM, Wolff HG. *Analysis of cranial artery pulse waves in patients with vascular headache of the migraine type*. Am J Med Sci 1952; 224: 565–568. https://doi.org/10.1097/00000441-195211000-00013.
9. Ashina M, Hansen JM, Á Dunga BO, Olesen J. *Human models of migraine-short-Term pain for long-Term gain*. Nat Rev Neurol 2017; 13:713–724. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.137.
10. Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. *Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation*. Lancet Neurol 2009; 8: 679–690.
11. Buzzi MG, Moskowitz MA. *The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater*. Br J Pharmacol 1990; 99: 202–206. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1990.tb14679.x.
12. Amin FM, Asghar MS, Hougaard A et al. *Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: A cross-sectional study*. Lancet Neurol 2013; 12: 454–461. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70067-X.
13. Khan S, Amin FM, Christensen CE et al. *Meningeal contribution to migraine pain: A magnetic resonance angiography study*. Brain 2019; 142: 93–102. https://doi.org/10.1093/brain/awy300.

14. Edvinsson L. *Role of cgrp in migraine*. Handb Exp Pharmacol 2009; 255: 121–130. https://doi.org/10.1007/164_2018_201.
15. Cottrell GS. *CGRP receptor signalling pathways*. Handb Exp Pharmacol 2019; 255:37–64. https://doi.org/10.1007/164_2018_130.
16. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C et al. *Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine*. Neurology 2013; 81: 1191–1196. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a6cb72.
17. Munksgaard SB, Ertsey C, Frandsen E et al. *Circulating nociceptin and CGRP in medication-overuse headache*. Acta Neurol Scand 2019; 139: 269–275. https://doi.org/10.1111/ane.13053.
18. Eftekhari S, Salvatore CA, Calamari A et al. *Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion*. Neuroscience 2010; 169:683–696. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.05.016.
19. Haanes KA, Edvinsson L. *Pathophysiological Mechanisms in Migraine and the Identification of New Therapeutic Targets*. CNS Drugs 2019; 33: 525–537. https://doi.org/10.1007/s40263-019-00630-6.
20. Al-Karagholi MAM, Hansen JM, Severinsen J et al. *The KATP channel in migraine pathophysiology: a novel therapeutic target for migraine*. J Headache Pain 2017; 18: 1-90. https://doi.org/10.1186/s10194-017-0800-8.
21. Melo-Carrillo A, Strassman AM, Nir RR et al. *Fremanezumab—a humanized monoclonal anti-cgrp antibody—inhibits thinly myelinated (Aδ) but not unmyelinated (c) meningeal nociceptors*. J Neurosci 2017; 37:10587–10596. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2211-17.2017.
22. Leao AAP. *Spreading Depression of Activity in the Cerebral Cortex*. J Neurophysiol 1944; 7: 359–390. https://doi.org/10.1152/jn.1944.7.6.359.
23. Lauritzen M, Henrik Diemer N. *Uncoupling of cerebral blood flow and metabolism after single episode of cortical spreading depression in the rat brain*. Brain Res 1986; 370: 405–408. https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)90504-4.
24. Ayata C, Lauritzen M. *Spreading depression, spreading depolarizations, and the cerebral vasculature*. Physiol Rev 2015; 95: 953–993. https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2014.
25. Ayata C. *Spreading depression and neurovascular coupling*. Stroke 2013; 44: 87-89.
26. Drenckhahn C, Winkler MKL, Major S et al. *Correlates of spreading depolarization in human scalp electroencephalography*. Brain 2012; 135: 853-868. https://doi.org/10.1093/brain/aws010.
27. Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M et al. *Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations*. Brain 2006; 129: 3224-3237.
28. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O et al. *Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex*. Proc Natl Acad Sci 2001; 98(8): 4687-92.
29. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. *Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rcbf in classic migraine*. Ann Neurol 1981; 9: 344–352. https://doi.org/10.1002/ana.410090406.
30. Sanchez Del Rio M, Bakker D, Wu O et al. *Perfusion weighted imaging during migraine: Spontaneous visual aura and headache*. Cephalalgia 1999; 19: 701–707. https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1999.019008701.x.
31. Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. *Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein- like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms*. J Neurosci 1993; 13: 1167–1177. https://doi.org/10.1523/jneurosci.13-03-01167.1993.
32. Bolay H, Reuter U, Dunn AK et al. *Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model*. Nat Med 2002; 8: 136–142. https://doi.org/10.1038/nm0202-136.
33. Wahl M, Schilling L, Parsons AA, Kaumann A. *Involvement of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and nitric oxide (NO) in the pial artery dilatation elicited by cortical spreading depression*. Brain Res 1994; 637: 204–210. https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)91234-3.
34. Borgdorff P. *Arguments against the role of cortical spreading depression in migraine*. Neurol Res 2018; 40: 173–181. https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1428406.
35. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB et al. *Premonitory symptoms in migraine: An electronic diary study*. Neurology 2003; 60:935–940. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000052998.58526.A9.
36. Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD et al. *The migraine postdrome*. An electronic diary study. Neurol 2016; 87:309–313.
37. Bose P, Karsan N, Goadsby PJ. *The Migraine Postdrome*. Contin Lifelong Learn Neurol 2018; 24: 1023–1031. https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000626.
38. Demartini C, Greco R, Zanaboni AM et al. *Nitroglycerin as a comparative experimental model of migraine pain: From animal to human and back*. Prog Neurobiol 2019; 177: 15-32. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.02.002.
39. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T et al. *Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks*. Brain 2014; 137: 232-241.
40. Bose P, Karsan N, Zelaya F, Goadsby P. *Alterations in cerebral blood flow during the postdrome phase of a migraine attack captured with arterial spin labelled (asl) mri*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; 88: A9.1-A9. https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-abn.25.
41. Lauritzen M. *Long-lasting reduction of cortical blood flow of the rat brain after spreading depression with preserved autoregulation and impaired CO2 response*. J Cereb Blood Flow Metab 1984; 4: 546–554. https://doi.org/10.1038/jcbfm.1984.79.
42. Goadsby PJ, Lambert GA, Lance JW. *The mechanism of cerebrovascular vasoconstriction in response to locus coeruleus stimulation*. Brain Res 1985; 326: 213–7. https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)90030-7.
43. Coppola G, Di Lorenzo C, Schoenen J, Pierelli F. *Habituation and sensitization in primary headaches*. J Headache Pain 2013; 14(1): 65.



44. Harris JD. *Habituatory response decrement in the intact organism*. Psychol Bull 1943; 40: 385–422. https://doi.org/10.1037/h0053918.
45. Woolf CJ. *Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain*. Pain 2011; 152: S2-S15. https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030.
46. Coppola G, De Pasqua V, Pierelli F, Schoenen J. *Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on somatosensory evoked potentials and high frequency oscillations in migraine*. Cephalalgia 2012; 32: 700–709. https://doi.org/10.1177/0333102412446313.
47. Perrotta A, Anastasio MG, De Icco R et al. *Frequency-Dependent Habituation Deficit of the Nociceptive Blink Reflex in Aura With Migraine Headache*. Can Migraine Aura Modulate Trigeminal Excitability? Headache 2017; 57: 887–898. https://doi.org/10.1111/head.13111.
48. Chen WT, Wang SJ, Fuh JL et al. *Peri-ictal normalization of visual cortex excitability in migraine: An MEG study*. Cephalalgia 2009; 29: 1202–1211. https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01857.x.
49. Judit Á, Sándor P, Schoenen J. *Habituation of Visual and Intensity Dependence of Auditory Evoked Cortical Potentials Tends to Normalize Just Before and During the Migraine Attack*. Cephalalgia 2000; 20: 714–719. https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2000.00122.x.
50. De Icco R, Perrotta A, Grillo V et al. *Experimentally induced spinal nociceptive sensitization increases with migraine frequency*. Pain 2019; 161: 1. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001726.
51. De Tommaso M, Guido M, Libro G et al. *Abnormal brain processing of cutaneous pain in migraine patients during the attack*. Neurosci Lett 2002; 333: 29–32. https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00967-9.
52. Coppola G, Currà A, Di Lorenzo C et al. *Abnormal cortical responses to somatosensory stimulation in medication-overuse headache*. BMC Neurology 2010; 10(1): 126.
53. Coppola G, Ambrosini A, Di Clemente L et al. *Interictal abnormalities of gamma band activity in visual evoked responses in migraine: An indication of thalamocortical dysrhythmia? In: Cephalalgia 2007; 27(12): 1360-1367*.
54. Coppola G, Vandenheede M, Di Clemente L et al. *Somatosensory evoked high-frequency oscillations reflecting thalamocortical activity are decreased in migraine patients between attacks*. Brain 2004; 128(1): 98-103.
55. De Tommaso M, Ambrosini A, Brighina F et al. *Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine*. Nat Rev Neurol 2014; 10: 144–155. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.14.
56. Sand T, Zhitniy N, White LR, Stovner LJ. *Brainstem auditory-evoked potential habituation and intensity-dependence related to serotonin metabolism in migraine: A longitudinal study*. Clin Neurophysiol 2008; 119: 1190–1200. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.01.007.

IN BREVE

- L'emicrania rientra tra le principali cause di disabilità a livello mondiale, con un significativo impatto sulla qualità di vita delle persone che ne sono affette.
- Oggi disponiamo di terapie mirate in grado di alleviare il carico di malattia sul paziente e rispondere ai suoi bisogni.

Per questo è importante un preciso e corretto inquadramento della patologia. Una corretta anamnesi e l'esame obiettivo sono i pilastri nell'approccio diagnostico. Ulteriori indagini strumentali devono essere indicate solo in una ridotta percentuale di pazienti meritevoli di approfondimento diagnostico.

- Uno strumento di grande aiuto per la valutazione e il monitoraggio nel tempo della patologia è rappresentato dal diario della cefalea.

GLI AUTORI

Daniele Martinelli
Roberto De Icco
Marta Allena
Cristina Tassorelli

Headache Science Centre, IRCCS Fondazione Mondino Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università degli Studi di Pavia, Pavia

SYNOPSIS EMICRANIA

La diagnosi

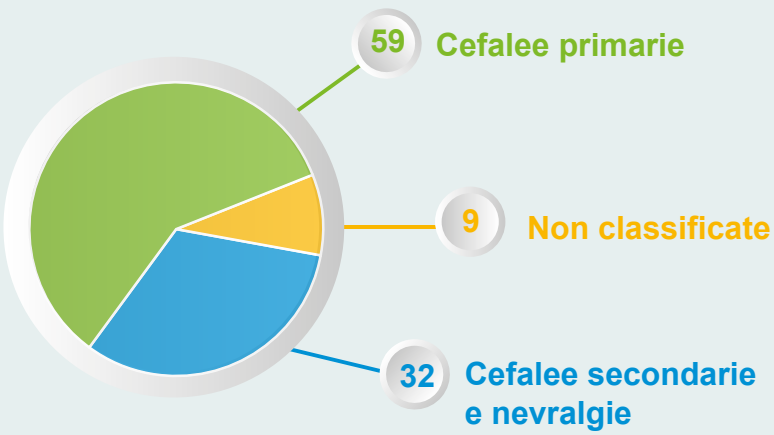
Il mal di testa è un sintomo così frequente che una cefalea occasionale, insorta per circostanze particolari fisiche o psicologiche, viene considerata da alcuni pazienti alla stregua di una reazione fisiologica a determinate sollecitazioni.

Eppure non è sempre così: ne è una dimostrazione il fatto che molti studi epidemiologici hanno evidenziato come l'emicrania, che per alcuni è ancora annoverata fra i "mal di testa", in ragione della sua alta prevalenza abbia un significativo impatto socio-economico, oltre che personale. In particolare, il Global Burden of Disease Survey 2015 (GBD2015) (1) ha identificato nell'emicrania la terza più importante causa di disabilità nella popolazione mondiale al di sotto dei 50 anni di età. In media in Italia, ogni trimestre, un paziente emicranico perde 2,3 giorni di lavoro e non riesce a svolgere i lavori domestici per 2,4 giorni (2).

Epidemiologicamente questa condizione rappresenta una sfida per ogni medico e, soprattutto, per ogni neurologo. La cefalea è infatti il sintomo doloroso di più frequente riscontro nella pratica medica e in generale costituisce una causa comune di accesso al pronto soccorso (PS) rappresentando circa dall'1,7 al 4,5 per cento degli accessi ai PS annui (3), pari al 12 per cento delle valutazioni

FIGURA 1 Cefalee al Pronto Soccorso: natura primaria e secondaria e fattori associati

Dati in percentuale



Fattori associati alla diagnosi di cefalea primaria:

- Criteri diagnostici ICHD-3 soddisfatti
- Familiarità per emicrania
- Episodi analoghi in anamnesi

Fattori associati alla diagnosi di cefalea secondaria:

- Età >50 anni
- Condizione di immunosoppressione

Fonte: Munoz-Ceron et al., PLOS ONE 2019

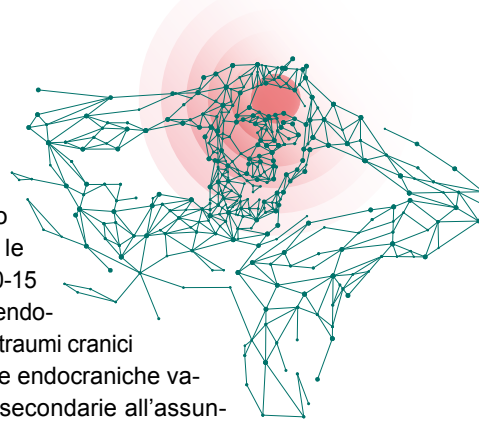
TABELLA 1 Criteri diagnostici di **emicrania senza aura**

A. Almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri B-D
B. La cefalea dura 4-72 ore (non trattata o trattata senza successo)
C. La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche: a. localizzazione unilaterale b. dolore di tipo pulsante c. dolore con intensità media o forte d. aggravata da o che limiti le attività fisiche di routine (per es. camminare, salire le scale)
D. Alla cefalea si associa almeno una delle seguenti condizioni: a. presenza di nausea e/o vomito b. presenza di fotofobia e fonofobia
E. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3

neurologiche richieste in urgenza (4) **(FIGURA 1)**.
La sua precisa e corretta diagnosi rappresenta quindi un obiettivo fondamentale per poter rispondere ai bisogni dei nostri pazienti e alleviare il peso di questa patologia.

⊙ CRITERI DIAGNOSTICI

Dal 1988 la International Headache Society (IHS) redige edizioni successive della classificazione internazionale delle cefalee sotto la proficua spinta del professor Jes Olesen della scuola danese. Quella più recente, The International Classification of Headache Disorders (ICHD-III) (5) è stata pubblicata nel 2018 e rappresenta lo sforzo sistematico di fornire uno strumento di diagnosi e classificazione per rendere possibile interpretare e studiare in maniera univoca il variegato mondo delle cefalee arrivando oggi ad annoverare 400 differenti realtà nosologiche. La ICHD-III divide le cefalee in due grandi gruppi: le cefalee primarie (85-90 per cento) che si manifestano in assenza di qualunque altra patologia e tra cui annoveriamo l'emicrania stessa, e le cefalee secondarie (10-15 per cento) che comprendono quelle associate ai traumi cranici o cervicali, a patologie endocraniche vascolari e non, quelle secondarie all'assunzione di sostanze esogene, infezioni, disordini metabolici o associate ad altre patologie del capo in generale.



Fondamentale pertanto è riuscire a porre una corretta diagnosi differenziale partendo proprio dalle precise definizioni diagnostiche, così come riportate nelle **TABELLE 1 E 2**.
Tenuto conto di questi criteri, andiamo poi a definire:
Aura tipica è quella caratterizzata da sintomi visivi, sensitivi e/o della parola/linguaggio, ognuno completamente reversibile, in assenza di sintomi motori, del tronco o retinici.
Aura troncoencefalica invece presenta almeno due dei seguenti sintomi del tronco encefalo, in assenza di deficit motorio: 1. disartria 2. vertigini 3. acufeni 4. ipoacusia 5. diplopia 6. atassia 7. ridotto livello di coscienza (GCS ≤13).
Emicrania emiplegica rappresenta quella condizione di emicrania dove l'aura include debolezza muscolare completamente risolvibile. Solitamente i disturbi motori si risolvono in meno di 72 ore tuttavia in alcuni pazienti tale condizione può persistere sino a una settimana. È bene notare che nel caso di emicrania emiplegica, possono coesistere anche sintomi dell'aura tipica oltre alla componente motoria.
Emicrania retinica infine è quella rara condizione dove si verificano ripetuti e completamente reversibili disturbi visivi monoculari, tra cui annoveriamo fosfeni, scotomi o cecità, associati a cefalea di tipo emicranico, i cui sintomi possono essere confermati durante l'attacco o mediante una valutazione clinica del campo visivo oppure con un disegno del paziente (adeguatamente addestrato) di un difetto di campo monoculare.

TABELLA 2 Criteri diagnostici di **emicrania con aura**

A. Almeno 2 attacchi che soddisfino i criteri B-C
B. Uno o più dei seguenti -completamente risolvibili- sintomi dell'aura: a. visivo b. sensitivo c. a carico del linguaggio d. motorio e. troncoencefalico f. retinico
C. Almeno 3 tra le seguenti 6 caratteristiche a. almeno un sintomo dell'aura si sviluppa gradualmente in ≥5 minuti b. due o più sintomi si verificano in successione c. ogni singolo sintomo dura 5-60 minuti d. almeno un sintomo dell'aura è unilaterale e. almeno un sintomo dell'aura è positivo f. l'aura è accompagnata o seguita, entro 60 minuti, da cefalea
D. Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3

⊙ LA PRATICA CLINICA

Giungere alla corretta diagnosi è principalmente un atto clinico e deve basarsi su un'attenta raccolta anamnestica e su un esame obiettivo. Una raccolta puntuale della storia clinica del paziente infatti è lo strumento che meglio ci può guidare ed evitare la richiesta di esami inutili. Vediamo i punti salienti da acquisire:

- ***Età di insorgenza***, facendo attenzione a cercare possibili equivalenti emicranici durante l'infanzia;
- Presenza o assenza di ***aura*** e le sue caratteristiche;
- Presenza dei ***prodromi*** dell'emicrania (come irritabilità/eccitazione, depressione, ripetuti sbadigli, aumento della frequenza e dell'urgenza della minzione, voglie di cibo, aumento della sete, difficoltà di concentrazione, difficoltà a dormire, nausea, spossatezza, rigidità della muscolatura/del collo);

- ***Frequenza***, ***intensità*** e ***durata*** degli attacchi e disabilità derivante;
- Orari e modalità di ***insorgenza***;
- ***Descrizione*** qualitativa del dolore, sede e irradiazione
- Sintomi associati e possibili anomalie;
- ***Familiarità*** per cefalea;
- Fattori precipitanti e risolutivi (tra cui anche: stato emotivo, insonnia o eccesso di sonno, digiuno, febbre, ipoglicemia);
- Fattori che possono far peggiorare o mutare il dolore (es. la posizione supina versus lo stare in piedi);
- Tipo di ***trattamenti abortivi e/o profilattici*** utilizzati, falliti o non tollerati;
- Farmaci in uso abitualmente;
- Stato generale di salute con attenzione a fattori psicologici, lavorativi, ambientali o alimentari che possano essere mutati nel tempo e avere avuto un effetto sulla patologia o la sua frequenza e intensità;
- ***Anamnesi patologica remota*** con particolare attenzione a quelle comorbidità che potrebbero essere di interesse per la scelta terapeutica;
- Effetti e relazione con il ciclo mestruale o l'assunzione di ormoni esogeni;
- Utilizzo in atto o pregresso di terapia combinata estro/progestinica con attenzione alla sua formulazione (a ciclo più o meno esteso);
- Compresenza di altre forme di cefalea.

L'esame obiettivo neurologico invece deve comprendere anche una valutazione dello stato mentale, dei nervi cranici e in particolare, lo studio del fundus oculi, l'eventuale dolorabilità alla palpazione di aree craniche alla ricerca di punti "trigger" come all'emergenza ossea del nervo trigemino e nel territorio di innervazione del nervo grande occipitale.

L'esame fisico dovrebbe sempre essere corredato anche dal controllo della pressione e del ritmo cardiaco e possibili soffi carotidei o segni di gonfiore/indurimento dell'arteria temporale, dovrebbe anche valutare l'eventuale disfunzione dell'articolazione temporo-mandibolare e infine l'ispezione e palpazione delle masse muscolari pericervicali e delle spalle.

⊙ DIARIO DELLA CEFALEA

Accanto a tutto ciò, lo strumento per eccellenza che deve essere utilizzato per valutare e in seguito monitorare l'an-

FIGURA 2 Diario della cefalea in uso presso l'IRCCS Fondazione Mondino di Pavia

Cognome xxxxx Data di nascita xxxx Mese xxxx Anno xxx

Giorno / Ore	1	2	3	4	5	D 6	7	8	9	10	11	12	D 13	14	15	16	17	18	19	D 20	21	22	23	24	25	26	D 27	28	29	30	31	
1						S																										1
2						S																										2
3						S																										3
4						S																										4
5						S																										5
6						S																										6
7						A 15																										7
8						=																										8
9						=																										9
10						=																										10
11						////																										11
12						////																										12
13						////																										13
14						■																										14
15						■																										15
16						■																										16
17						////																										17
18					=	=																										18
19					=																											19
20					=																											20
21					=																											21
22					=																											22
23					S	S																										23
24					S	S																										24
Sintomi associati																																
Nausea						+																										
Vomito						+																										
Int. luce						+																										
Int. rumori						+																										
Int. odori						+																										
Caratteristiche del dolore																																
Lato del dolore D / S / B						D																										
P = pulsante C = costrittivo A = altro						P																										
Peggiora con il movimento						X																										
Farmaci al bisogno																																
Tipo farmaco Iniziale nome						X																										
Orari assunzione						15																										
N°/ 24 ore						1																										
Indicare i possibili fattori scatenanti																																
Fattori scatenanti						Cibo																										
Indicare con M i giorni di mestruazione e con P i giorni in cui assume la pillola																																
Mestruazione					M	M	M	M																								
Pillola																																

A = aura
15 = minuti (durata)

S = ore sonno

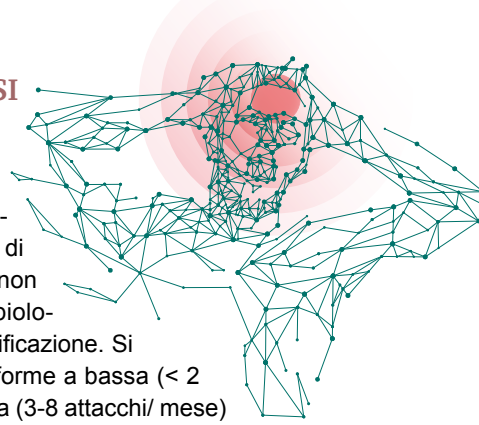
= cefalea lieve

/// cefalea media

■ cefalea forte

ESEMPIO

Lasciare i riquadri in bianco se non ha nessun dolore



damento dell'emicrania è rappresentato dal diario della cefalea come quello riportato in **FIGURA 2** e in uso presso il nostro centro e, disponibile online gratuitamente seguendo questo link http://www.mondino.it/wp-content/uploads/2019/06/Diario-Cefalea-Mondino.pdf.
Uno strumento facile e completo che permette di valutare la frequenza, le caratteristiche e l'andamento dell'emicrania in funzione dei diversi fattori che possono intervenire. Oggigiorno ne esistono anche varie forme digitali gratuitamente disponibili nei vari store di tutti i nostri dispositivi, possono agilmente sostituire i diari cartacei utilizzati sino ad ora dal momento che producono un report mensile. È bene però fare sempre attenzione a fondamentali aspetti di protezione della privacy in quanto tali App non sono di proprietà dei centri cefalee o di società scientifiche, tutt'altro: una volta registrati presso questi portali essi raccolgono i dati anche per scopi di profiling e marketing. Urge quindi una maggiore trasparenza nella gestione della privacy e dei dati sensibili dei nostri pazienti e forse un maggiore sforzo da parte delle nostre società scientifiche entrando in questo sistema facendosi anche parte proponente di nuovi prodotti al fine di favorire una necessaria e sicura evoluzione tecnologica nella gestione dei pazienti.

⊙ EMICRANIA CRONICA E USO ECCESSIVO DI FARMACI SINTOMATICI

Dalla corretta lettura del diario è possibile inoltre desumere una stima corretta della frequenza degli attacchi, al fine di poter distinguere le forme episodiche da quelle croniche. Secondo la ICHD-III si definisce come emicrania cronica quella che per più di 3 mesi si presenta per più di 15 giorni al mese. Di questi, almeno 8 attacchi devono possedere tutte le caratteristiche elencate nelle **TABELLE 1 E 2** a pagina 15 (C e D per l'emicrania senza aura e B e C per l'emicrania con aura).
Il quadro invece delle forme episodiche risulta essere meno definito e non è stato oggetto di univoche definizioni diagnostiche, motivo per cui in letteratura è possibile riscontrare diversi cut-off che, pur corrispondendo a gradi diversi di severità e disabilità, non trovano sicure basi biologiche nella loro identificazione. Si possono descrivere forme a bassa (< 2 attacchi/mese), media (3-8 attacchi/ mese) e alta (> 8 attacchi/mese) frequenza.
L'accesso alle recenti innovazioni terapeutiche oggi a disposizione con gli anticorpi monoclonali o la tossina botulinica, ci portano sempre più ad avere bisogno di una diagnosi chiara e univoca della cronicità dei nostri pazienti al fine di rispettare le regole di prescrizione che verranno discusse successivamente.
In secondo luogo, l'analisi dei diari della cefalea ci può permettere di porre la diagnosi di cefalea da uso eccessivo di farmaci sintomatici allorché la cefalea sia presente per ≥15 giorni al mese in un soggetto con una cefalea preesistente anche di tipo emicranico, che faccia uso eccessivo regolare da >3 mesi di uno o più farmaci che possono essere utilizzati per il trattamento acuto o sintomatico della cefalea **(TABELLA 3)**.

⊙ APPROFONDIMENTI DIAGNOSTICI

Sebbene la diagnosi di emicrania sia prettamente un processo clinico, soprattutto nell'ambito dell'emergenza/urgenza è fondamentale poter escludere la presenza di cefalea acuta secondaria: nella **TABELLA 4** a pagina 18 sono riportati i più frequenti campanelli d'allarme che dovrebbero guidare il neurologo nella scelta degli adeguati approfondimenti diagnostici.
Nella comune pratica clinica per indagare una cefalea non acuta, le neuroimmagini non sono necessarie per la diagnosi e gestione dei pazienti affetti da patologia emicranica e dovrebbero essere riservate unicamente a quei pazienti con forme atipiche di presentazione, una storia di epilessia o segni e sintomi aggiuntivi all'esame obiettivo neurologico (6). In particolare l'uso della risonanza magnetica (RM) senza mezzo di contrasto, eventualmente corredata da uno studio angio-RM dei vasi intracranici, rappresenta il primario strumento di indagine. Andrebbe tuttavia evitato richiedere tali accertamenti senza un preciso sospetto diagnostico, al solo scopo difensivo o di rassicurazione nei confronti del paziente. Oltre all'ovvia necessità di limitare un utilizzo "preventivo" degli accertamenti di neuroimmagine, è importante che il clinico possa anche fornire al paziente un'adeguata spiegazione della condizione, anche in considerazione dello scenario opposto: la possibilità di riscontri occasionali del tutto aspecifici, come nel

TABELLA 3 Definizione di uso eccessivo di farmaci sintomatici secondo le differenti classi farmacologiche

FARMACO D'ABUSO	DEFINIZIONE DI ABUSO
ERGOTAMINICI	Assunzione regolare per più di ≥10 giorni/mese da >3 mesi
TRIPTANI	Assunzione regolare per più di ≥10 giorni/mese da >3 mesi
PARACETAMOLO	Assunzione regolare per più di ≥15 giorni/mese da >3 mesi
FANS E ACIDO ACETILSALICILICO	Assunzione regolare per più di ≥15 giorni/mese da >3 mesi
OPPIACEI	Assunzione regolare per più di ≥10 giorni/mese da >3 mesi

TABELLA 4 Segni e sintomi potenzialmente indicativi di cefalea acuta secondaria

SEGNI DI ALLARME ALL'ANAMNESI

- Esordio della cefalea dopo i 50 anni
- Esordio di una cefalea con caratteristiche nuove o differenti o di un'intensità mai provata prima
- Cefalea a insorgenza improvvisa (istantaneamente o in meno di 5 minuti: a "rombo di tuono")
- Cefalea a presentazione atipica e progressiva
- Cefalea che insorge in seguito a: esercizio fisico intenso, attività sessuale, tosse, starnuto o solo in una posizione
- Cefalea acuta in paziente con condizioni e trattamenti immunomodulanti o antiaggreganti o anticoagulanti
- Modifiche recenti del comportamento, delle performance o fluttuazioni dell'attenzione e della vigilanza
- Storia di neoplasia
- Presenza di sintomi neurologici con esordio precedente, sovrapposto o successivo alla fase algica, di tipo deficitario o irritativo (tra cui sincopi e convulsioni) che non rientrano tra i criteri per l'aura emicranica
- Gravidanza o allattamento
- Eventi traumatici recenti
- Dolore oculare associato a sintomatologia autonomica

SEGNI DI ALLARME ALL'ESAME OBIETTIVO GENERALE

- Febbre con o senza segni di infezione
- Rigidità nucale
- Ipertensione arteriosa e/o tachicardia o alterazione della sudorazione
- Perdita di peso
- Dolorabilità e ridotta pulsatilità delle arterie temporali
- Linfoadenopatia, secrezione nasale cronica, tosse persistente

SEGNI DI ALLARME ALL'ESAME OBIETTIVO NEUROLOGICO

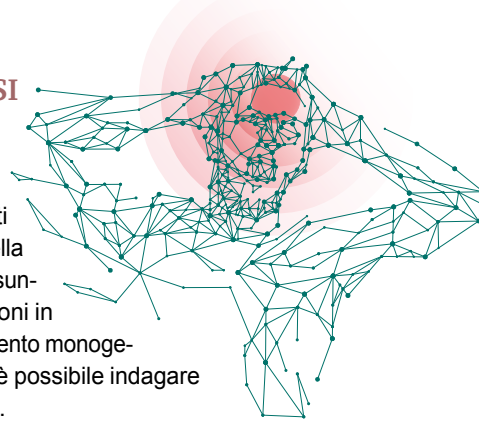
- Sonnolenza, confusione mentale e disturbi della memoria
- Segni neurologici focali
- Segni meningei
- Altri segni di patologia neurologica, quali acufeni persistenti, perdita dell'olfatto, disfagia, anestesia-ipoestesia della faccia
- Papilledema

caso di aree di iperintensità nelle sequenze T2 pesate in RM (7) che non correlano con la prognosi del paziente, ma che potrebbero entrare in diagnosi differenziale con patologie infiammatorie o cerebrovascolari.
Diverso invece è il discorso della possibilità di utilizzare avanzate tecniche applicate alla RM a scopo di ricerca. In particolare, l'intelligenza artificiale (8) ha permesso l'integrazione di diverse modalità di acquisizione al fine di cogliere e distinguere differenti pattern di presentazione della patologia. Auspicabilmente, in futuro, l'utilizzo di tecniche funzionali potrà essere di supporto al clinico attraverso l'uso di biomarcatori non invasivi, utili per una medicina di precisione, magari in associazione con metodiche neurofisiologiche che già oggi sembrano promettere importanti sviluppi, come il riflesso spinale di evitamento in corso di pubblicazione da parte di De Icco et al., che risulta modificato dal trattamento con anticorpi monoclonali.
Per quanto concerne l'elettroencefalogramma, esso non trova abituale indicazione nella valutazione di routine; la sua richiesta è limitata ai pazienti con sospetta emicrania con aura troncoencefalica, emicrania emiplegica, oltre che ai pazienti che descrivono un'epilessia associata a cefalea. I potenziali evocati, la valutazione dei riflessi mediante elettroneurografia, i test per la funzionalità del sistema neurovegetativo o il doppler transcranico, non sono invece raccomandati (6).
I test di induzione dell'emicrania con sostanze esogene, come ad esempio la nitroglicerina (9), seppur riproducibili e affidabili, rimangono al momento attuale limitati a scopo di ricerca e non è indicato il loro utilizzo nella pratica clinica.

⊙ CASI PARTICOLARI

Emicrania con aura

È noto che l'emicrania, in particolare la forma con aura, è associata ad aumentato rischio di eventi cerebrovascolari (10). Il meccanismo sottostante rimane ignoto ed è fondamentale identificare fattori di rischio, soprattutto quelli modificabili per poter ridurre il rischio di futuri eventi ischemici. Un discorso particolare merita il forame ovale pervio (PFO): condizione riscontrata nel 41-48 per cento dei soggetti affetti da aura emicranica (11). Nonostante l'elevata prevalenza, in assenza di altri fattori di rischio, la chiusura del PFO non risulta essere a oggi indicata con l'obiettivo di prevenire la cefalea in quanto il possibile beneficio non risulta essere ancora sufficientemente supportato dai pochi trial pubblicati (12).
In conclusione, se da un lato di fronte a un paziente con aura tipica non vi è indicazione a completare gli accertamenti con una risonanza magnetica, in ogni singolo caso si dovrà valutare la possibilità di indagare il rischio cerebrovascolare mediante valutazione del profilo lipidico, dosaggio dei fattori protrombotici ed eventualmente eco-color doppler dei tronchi sovra aortici e transcranico con



test alle microbolle prima di procedere con un eventuale ecocardiogramma.

Test genetici

La complessità dell'emicrania sottende un'altrettanto grande complessità genetica che negli ultimi anni, grazie all'applicazione di ampi genome-wide association studies (GWAS), ha visto sempre più geni correlati alle differenti condizioni cliniche. Nella **TABELLA 5** sono riassunte le principali condizioni in cui è noto il coinvolgimento monogenetico e che pertanto è possibile indagare ai fini diagnostici (13).

TABELLA 5 Riassunto delle principali varianti monogeniche associate a emicrania

PATOLOGIA	SEGNI E SINTOMI CHIAVE	GENE COINVOLTO
EMICRANIA EMIPLEGICA FAMIGLIARE (FHM)	• emicrania • disturbo visivo • disturbo motorio (es. emiplegia, atassia, nistagmo) • disturbo sensitivo (es. intorpidimento) • difficoltà nel linguaggio (es. disfasia o afasia) • altri segni neurologici (es. confusione, epilessia, deficit cognitivo, coma)	CACNA1A ATP1A2 SCN1A
EMICRANIA CON AURA, A TRASMISSIONE MENDELIANA	• emicrania con aura tipica	KCNK18
ATASSIA EPISODICA TIPO 2 (EA2)	• emicrania • nistagmo • debolezza muscolare • parestesia • atassia cerebellare progressiva • vertigini	CACNA1A
ATASSIA SPINOCEREBELLARE TIPO 6 (SCA6)	• emicrania • atrofia cerebellare • disartria • nistagmo • atassia cerebellare progressiva • neuropatia sensitiva	CACNA1A
PATOLOGIE CON PROMINENTE INTERESSAMENTO VASCOLARE		
ARTERIOPATIA CEREBRALE AUTOSOMICA DOMINANTE CON INFARTI SOTTOCORTICALI E LEUCOENCEFALOPATIA (CADASIL)	• ictus ricorrenti e giovanili • deficit cognitivo (demenza, disturbo psichiatrico che può variare dal disturbo di personalità sino alla depressione maggiore) • difficoltà di linguaggio (es. afasia) • disturbo motorio (es. emiplegia) • emicrania con aura • epilessia	NOTCH3
DISTURBI DA MUTAZIONE DI COL4A1/A2	• malattia dei piccoli vasi e ictus (es. poroencefalia, leucodistrofia) • disturbi oftalmologici (es. tortuosità dell'arteria retinica, anomalia di Axenfeld-Rieger, cataratta) • difetti sistemici a carico di organi differenti, in particolare reni, crampi muscolari, fenomeno di Raynaud, aritmie e anemia emolitica • emicrania con o senza aura	COL4A1 COL4A2
VASCULOPATIA RETINICA CON LEUCOENCEFALODISTROFIA (RVCL)	• retinopatia vascolare condizionante calo della vista • leucoencefalodistrofia • deficit cognitivo associato a depressione • epilessia • emicrania (principalmente con aura) • moderata disfunzione renale ed epatica • fenomeno di Raynaud • sanguinamento gastrointestinale	TREX1

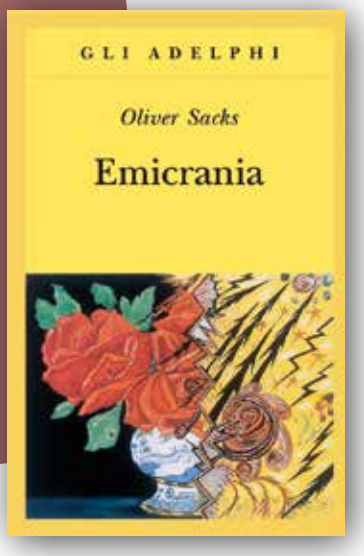
Fonte: tradotta e modificata da Heidi et al., 2019

CONCLUSIONE

Tra la miriade di test a disposizione del neurologo, l'arma più importante nel mondo dell'emicrania, rimane ancora l'ascolto e la raccolta di una corretta anamnesi.

Come scriveva Oliver Sacks nel suo libro "Emicrania":

"Se qualcosa affligge i pazienti emicranici, oltre all'emicrania, è il fatto di non essere ascoltati dai medici: osservati, analizzati, imbottiti di farmaci, spremuti, ma non ascoltati".



Bibliografia

1. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Brown A, Carter A, et al. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. Lancet. 2016;388(10053):1545–602.
2. Allena M, Steiner TJ, Sances G, Carugno B, Balsamo F, Nappi G, et al. *Impact of headache disorders in Italy and the public-health and policy implications: a population-based study within the Eurolight Project*. J Headache Pain [Internet]. 2015;16(1):1–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1186/s10194-015-0584-7
3. Torelli P, Campana V, Cervellin G, Manzoni GC. *Management of primary headaches in adult Emergency Departments: a literature review, the Parma ED experience and a therapy flow chart proposal*. Neurol Sci [Internet]. 2010 Oct 8;31(5):545–53. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s10072-010-0337-y
4. Micieli G, Cavallini A, RIcci S, Consoli D, Sterzi Ro. *La Neurologia dell'Emergenza Urgenza-Algoritmi decisionali (Terza Edizione)*. III. Associazione neurologia emergenza urgenza, editor.Il pensiero scientifico editore; 2019.
5. Vincent M, Wang S. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211.
6. Sandrini G, Friberg L, Coppola G, Jänig W, Jensen R, Kruit M, et al. *Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache (2nd edition)*. Eur J Neurol [Internet]. 2011 Mar;18(3):373–81. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1331.2010.03212.x
7. Colombo B, Messina R, Rocca MA, Filippi M. *Imaging the migrainous brain: the present and the future Introduction and historical background*. 2019; Available from: https://doi.org/10.1007/s10072-019-03851-1
8. Messina R, Filippi M. *What We Gain From Machine Learning Studies in Headache Patients*. Front Neurol [Internet]. 2020 Apr 9;11. Available from: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2020.00221/full
9. Sances G, Tassorelli C, Pucci E, Ghiotto N, Sandrini G, Nappi G. *Reliability of the nitroglycerin provocative test in the diagnosis of neurovascular headaches*. Cephalalgia. 2004;24(2):110–9.
10. Øie LR, Kurth T, Gulati S, Dodick DW. *Migraine and risk of stroke*. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2020 Mar 26;jnnp-2018-318254. Available from: http://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2018-318254
11. Wilmshurst P, Nightingale S, Walsh K, Morrison W. *Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons*. Lancet [Internet]. 2000 Nov;356(9242):1648–51. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673600031603
12. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G, et al. *Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Migraine*. JACC Cardiovasc Interv [Internet]. 2018 Apr;11(8):816–8. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936879818303352
13. Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. *Advances in genetics of migraine*. J Headache Pain. 2019;20(1).

MP 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

IN BREVE

• Oggi a disposizione del clinico esistono diverse opzioni di trattamento.
Prima di impostare una terapia farmacologica è importante individuare ed eliminare i potenziali fattori scatenanti e aggravanti la patologia e, allo stesso tempo, favorire quelle situazioni che potrebbero alleviare il dolore.
• Per il trattamento in acuto, accanto a farmaci non specifici come per esempio i FANS, vi sono molecole con azione mirata sul dolore emicranico; tra queste, la novità più importante è rappresentata dai gepanti e dai ditani.
• Anche la terapia di profilassi si avvale di diverse opzioni farmacologiche. Gli anticopri monoclonali diretti contro il CGRP rappresentano una rivoluzione nella terapia preventiva.

GLI AUTORI

Marta Allena
Daniele Martinelli
Roberto De Icco
Cristina Tassorelli

Headache Science Centre, IRCCS Fondazione Mondino Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università degli Studi di Pavia, Pavia

SYNOPSIS EMICRANIA

La terapia

La terapia dell'emicrania si divide classicamente in sintomatica e preventiva. La terapia sintomatica (o acuta) ha lo scopo di estinguere il dolore e i sintomi vegetativi associati nel minor tempo possibile e con il minor numero di effetti collaterali; viene ritenuta efficace se attenua in maniera sostanziale o fa scomparire del tutto la sintomatologia entro 2 ore dall'assunzione nella maggior parte degli episodi e se determina un basso rischio di recidiva della sintomatologia entro le 24 ore. La terapia preventiva (o di profilassi), invece, ha lo scopo di ridurre la frequenza, l'intensità e la durata delle crisi emicraniche aumentando l'efficacia dei farmaci sintomatici e riducendo il rischio di peggioramento e cronicizzazione della cefalea. Prima di impostare la terapia per l'emicrania, sia essa sintomatica o preventiva, occorre individuare attentamente e rimuovere, ove possibile, i potenziali fattori scatenanti e aggravanti la cefalea, ma anche favorire, ove possibile, quelle situazioni che possono alleviare il dolore (come per esempio il riposo in ambiente tranquillo, buio e silenzioso).

⊙ TRATTAMENTO SINTOMATICO

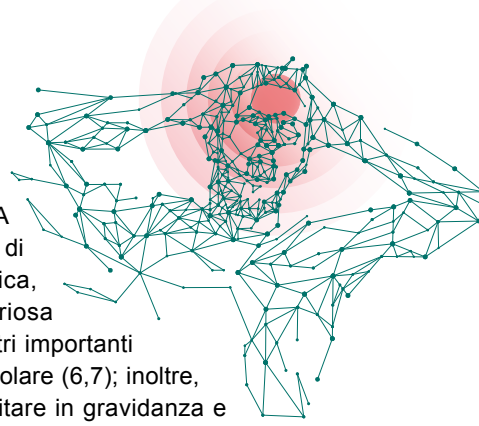
Per il trattamento acuto dell'emicrania sono disponibili attualmente numerose opzioni terapeutiche riconducibili a due categorie: gli antiemicranici specifici e quelli non specifici. Indipendentemente dal tipo di farmaco scelto, le indicazioni sono di assumere la terapia per la crisi emicranica il più precocemente possibile e a dosi adeguate, ricorrere a vie di somministrazione alternative (rettale o parenterale) se vi sono sintomi di accompagnamento come nausea e vomito (1) e preferire formulazioni contenenti un solo principio attivo. Inoltre, è importante monitorare l'andamento della cefalea e il consumo mensile di sintomatici mediante la compilazione di un diario, al fine di evitare la cronicizzazione del dolore e lo sviluppo della cefalea da uso eccessivo di farmaci sintomatici.

Antiemicranici specifici

Questo gruppo si riferisce ai farmaci che hanno azione analgesica solo sul dolore di tipo emicranico e comprende gli ergot-derivati (i più "vecchi"), i triptani e i recentissimi gepanti e ditani. Attualmente i triptani rappresentano i farmaci di prima scelta, ove non controindicati, per il trattamento delle crisi emicraniche di intensità moderata o severa che determinino disabilità parziale o totale (2,3). Gli ergot derivati sono farmaci ormai del passato e il loro utilizzo, a causa degli effetti collaterali importanti, oggi è solamente limitato a quei pazienti con crisi particolarmente disabilitanti, non responsive ai triptani. Menzione a parte, invece, meritano gli antagonisti del CGRP (i gepanti) e gli agonisti serotoninergici con affinità specifica verso i recettori 5-HT1F (i ditani), molecole di ultimissima generazione che costituiscono una nuova classe di antiemicranici specifici, la cui efficacia e sicurezza è attualmente in fase di sperimentazione clinica.

I triptani

I **triptani** sono agonisti selettivi dei recettori 5-HT1B/1D (sebbene una minima azione sulla componente 1F del recettore non sia da escludere nel loro meccanismo di azione) che agirebbero bloccando la depolarizzazione delle fibre sensitive trigeminali, inibendo la trasmissione



a livello dei neuroni di secondo ordine del complesso trigemino-vascolare e il rilascio di neuropeptidi, e infine determinando una vasocostrizione intracranica (4) **(FIGURA 1)**. I diversi triptani hanno dimostrato efficacia sia sul dolore che sui sintomi associati; la loro efficacia è maggiore se assunti all'esordio della sintomatologia dolorosa e, nello stesso paziente, tende a mantenersi nel trattamento a lungo termine di un numero elevato di crisi (assenza di tachifilassi) (5). Essi presentano tra loro alcune differenze relative alla rapidità di azione e alla durata della stessa, ma nel complesso l'efficacia risulta sovrapponibile. Dopo il sumatriptan, capostipite della classe, ne sono stati sviluppati altri (triptani di seconda generazione): zolmitriptan, rizatriptan, eletriptan, almotriptan, frovatriptan e naratriptan (questo ultimo non disponibile in Italia) **(TABELLA 1** a pagina 24**)**. Tra gli effetti collaterali, lievi e transitori, vi sono sensazione di calore e di costrizione toracica e al collo, vertigini, parestesie, sonnolenza, tachicardia, aumento pressorio (6). Frequente e comune tra tutte le classi di triptani è la possibilità di recidiva del dolore entro le 24 ore, che fortunatamente spesso si risolve con una seconda dose di triptano, a cui si può ricorrere dopo un intervallo di almeno due ore dalla prima, o di un FANS. L'assunzione mensile elevata di triptani favorisce lo sviluppo della cefalea da uso eccessivo di farmaci sintomatici per cui cautela va tenuta in quei pazienti con tendenza al loro utilizzo frequente (>8 dosi al mese). A causa della loro azione vasocostrittiva, i triptani sono controindicati nella malattia coronarica nota, in caso di pregressi TIA o stroke, in presenza di vasculopatia periferica, di ipertensione arteriosa non controllata, e altri importanti fattori di rischio vascolare (6,7); inoltre, i triptani sono da evitare in gravidanza e nei casi di aura prolungata, nell'emicrania emiplegica e nell'emicrania basilare.

Ergot-derivati

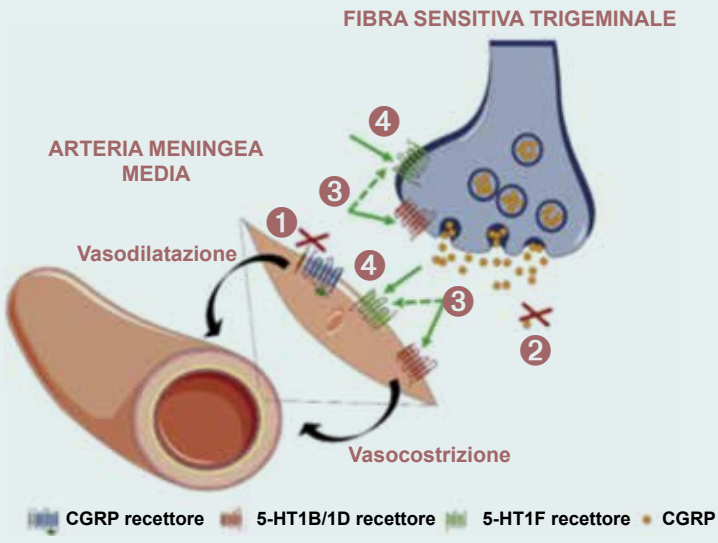
Gli **ergot-derivati** sono stati i primi antiemicranici specifici disponibili. Essi hanno un'azione agonista parziale dei recettori alfa-adrenergici e un'interazione non specifica con i recettori 5-HT1/5-HT2 e dopaminergici D1/D2. Anche per questa classe farmacologica l'effetto antiemicranico si esplicherebbe principalmente attraverso la vasocostrizione periferica e il blocco del rilascio di neuropeptidi dalle fibre trigeminali. Il loro ruolo nel trattamento antiemicranico è attualmente quasi trascurabile, anche per gli effetti collaterali spesso seri e la minor maneggevolezza rispetto ai triptani; inoltre, le formulazioni a maggiore rapidità d'azione (parenterali e spray nasali) sono state tolte dal commercio in Italia.

Gepanti e ditani

Rappresentano le novità terapeutiche per il trattamento

FIGURA 1

Farmaci antiemicranici specifici e loro possibili target di azione: blocco del CGRP o del suo recettore o stimolazione dei recettori 5-HT1B/1D/1F



1. BLOCCO DEL RECETTORE CGRP	
ANTICORPI MONOCLONALI	Erenumab
GEPANTI	Atogepant Rimegepant Ubrogepant
2. BLOCCO DEL CGRP	
ANTICORPI MONOCLONALI	Eptinezumab Fremanezumab Galcanezumab
3. STIMOLAZIONE DEI RECETTORI 5-HT1B/1D/1F	
TRIPTANI	Almotriptan Eletriptan Frovatriptan Naratriptan Rizatriptan Sumatriptan Zolmitriptan
4. STIMOLAZIONE RECETTORI 5-HT1F	
DITANI	Lasmiditan

Fonte: de Vries T et al. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. Pharmacology & Therapeutics. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107528.

acuto dell'emicrania, ovvero una possibile alternativa ai triptani per quel 25-35 per cento dei pazienti emicranici per cui sono controindicati o inefficaci (8).

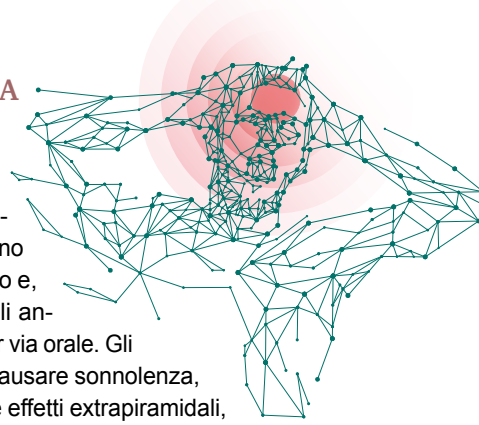
I ***gepanti***, antagonisti selettivi del recettore del CGRP, sono piccole molecole che competono con il CGRP endogeno a livello dei recettori specifici **(FIGURA 1)**. I gepanti di prima generazione, olcegepant, telcagepant, BI44370TA e MK-3207, avevano dimostrato qualche anno fa una buona efficacia ma il loro sviluppo era stato scoraggiato da un profilo di sicurezza poco favorevole o dalla necessità di somministrazione per via endovenosa (9-12). Più recentemente, ubrogepant (MK-1602) e rimegepant sono stati oggetto di valutazione nel trattamento sintomatico dell'emicrania. La sicurezza e l'efficacia di ubrogepant, distinto chimicamente dal telcagepant e dal MK-3207, a differenti dosaggi (1 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg), sono state esplorate in uno studio di fase IIb, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e condotto verso placebo (13). Il dosaggio di 100 mg si è dimostrato più efficace rispetto al placebo, seguito dal dosaggio di 50 mg e di 25 mg. Anche gli effetti collaterali si sono rivelati simili tra i gruppi di ubrogepant e quello del placebo; i più comuni sono stati secchezza della bocca, nausea, astenia, vertigini e sonnolenza; assente, invece, l'aumento delle transaminasi, riscontrato nel trattamento con i primi gepanti. I successivi studi di fase III, multicentrici, randomizzati in doppio cieco, hanno comparato i dosaggi di ubrogepant 50 mg e 100 mg versus placebo (Achieve 1) e di ubrogepant 25 mg e 50 mg versus placebo (Achieve 2). Due altri studi più recenti sono statti condotti per ubrogepant. I risultati preliminari del primo, UBR-MD-04 study, dove i pazienti sono stati seguiti per un anno (NCT02873221), hanno mostrato una buona tollerabilità delle dosi da 50 e da 100 mg. Il secondo studio, invece, ha mostrato per 100 mg di ubrogepant, in soggetti sani, assenza di alterazioni dei livelli di transaminasi rispetto al placebo (14). Sulla base di questi promettenti risultati, nel dicembre 2019 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato ubrogepant per il trattamento acuto dell'emicrania con e senza aura (15).

La sicurezza e l'efficacia di 6 dosi di rimegepant (BMS-927711), anch'esso distinto chimicamente dal telcagepant, sono state testate in uno studio di fase II, verso placebo o sumatriptan 100 mg (16). Il rimegepant ha dimostrato un'efficacia similare al sumatriptan 100 mg nel trattamento acuto dell'emicrania, con minori effetti collaterali triptani-correlati (parestesie e costrizione toracica). Tre studi recenti di fase III hanno confermato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di rimegepant 75 mg per via orale (17-19). In febbraio 2020, la FDA ha approvato rimegepant per il trattamento acuto dell'emicrania (20).

I ***ditani*** (agonisti serotoninergici dei recettori 5-HT1F), a differenza dei triptani, sono molecole con un'elevata affinità per la subunità 1F del recettore della serotonina e svolgono, quindi, un'azione antiemicranica in assenza dell'effetto vasocostrittore (21). Lo studio del primo agoni-

TABELLA 1 Farmaci attualmente disponibili in commercio in Italia per il trattamento sintomatico dell'emicrania

ANTIEMICRANICI SPECIFICI		ANTIEMICRANICI NON SPECIFICI	
TRIPTANI		ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS)	
SUMATRIPTAN	6 mg sc 50-100 mg os 25 mg rettale 10-20 mg spray nasale	Acido acetilsalicilico	500-1.000mg os, im, ev
		Acetilsalicilato di lisina	500-1.000 mg os, ev
		Diclofenac	75-100 mg os, im
		Ibuprofene	400-1.200 mg os, 200 mg rettale
		Ketoprofene	50 mg os, rettale 100 mg im
ALMOTRIPTAN	12,5 mg os	Naprossene sodico	550-1.100 mg os, rettale
ELETRIPTAN	20-40 mg os	Ketorolac	30-60 im, ev
RIZATRIPTAN	10 mg os		
ZOLMITRIPTAN	2,5 mg os		
FROVATRIPTAN	2,5 mg os		
ERGOT-DERIVATI		ALTRI ANALGESICI	
ERGOTAMINA	1-2 mg os 0,5-2 mg rettale 0,25 mg im	Paracetamolo	500-1.000 os, rettale
		ANTIEMETICI	
		Metoclopramide	10 mg os, im, rettale
		Domperidone	10 mg os



sta del recettore 5-HT1F, denominato LY334370, ha dato risultati promettenti pur con riscontro di numerosi effetti collaterali, tra cui astenia, vertigini e sonnolenza, e in fase preclinica, anche alterazioni epatiche gravi (22); è stato, pertanto, sintetizzato un altro ditano, ancora più specifico e con una nuova struttura, il lasmiditan (COL-144, LY573144) che si è mostrato efficace al dosaggio di 20 mg per via endovenosa in uno studio proof-of-concept, in assenza di eventi avversi seri (23). In un successivo studio di fase II, il lasmiditan per via orale a 50, 100, 200 e 400 mg ha mostrato una superiorità di efficacia rispetto al placebo, ma il 50 per cento dei pazienti trattati ha avuto recidiva del dolore entro le 24 ore dal trattamento (24). Due studi di fase III (SAMURAI e SPARTAN) hanno testato diversi dosaggi di lasmiditan (50, 100 e 200 mg), comparati con il placebo, mostrandone la superiorità di efficacia anche sui sintomi vegetativi associati (25,26). Un terzo studio, multicentrico, placebo-controllato, in doppio cieco, ancora in corso (H8H-MC-LAIJ), sta valutando la sicurezza, l'efficacia e la coerenza della risposta del lasmiditan nel trattamento acuto di 4 attacchi di emicrania con e senza aura (27). In ottobre 2019 lasmiditan è stato approvato dalla FDA per il trattamento acuto dell'emicrania (28).

Antiemicranici non specifici

Gli antinfiammatori non steroidei (FANS) e il paracetamolo sono attualmente i farmaci di prima scelta per il trattamento sintomatico degli attacchi emicranici di intensità lieve o moderata, oltre che in caso di controindicazioni o inefficacia dei triptani (29). I FANS inibiscono l'attività delle ciclo-ossigenasi 1 (COX-1) e 2 (COX-2) e, quindi, la sintesi delle prostaglandine e dei trombossani, esercitando un effetto antinfiammatorio aspecifico. I dati più consistenti di efficacia sono attualmente disponibili per acido acetilsalicilico, salicilato di lisina, naprossene sodico, ibuprofene, diclofenac sodico e potassico, metamizolo e ketorolac mentre più limitati o meno significativi sono i dati relativi ad altri FANS **(TABELLA 1)**. Gli studi di comparazione tra i vari FANS sono piuttosto limitati e non consentono di trarre conclusioni definitive sulla superiorità di un farmaco della classe. Anche per i FANS vi è rischio di sviluppare la cefalea da uso eccessivo di sintomatici, per cui occorre evitarne l'assunzione di >10 dosi al mese. Tra gli eventi avversi più frequenti vi sono i sintomi gastrointestinali (gastralgia, nausea, vomito, gastrite erosiva, raramente ulcera gastrica e duodenale), rash cutanei e reazioni orticarioidi, crisi asmatiche, reazioni di tipo anafilattico (rare). I FANS sono controindicati in caso, oltre che di ipersensibilità nota, di diatesi emorragica e patologie della coagulazione, gastrite, ulcera gastrica o duodenale, insufficienza epatica o renale grave, scompenso cardiaco, gravidanza.

Gli antiemetici vengono utilizzati come adiuvanti della terapia antiemicranica dell'attacco, quando presenti nausea e vomito. Inoltre, accelerando lo svuotamento gastrico, possono favorire l'assorbimento e, quindi, l'efficacia degli antiemicranici assunti per via orale. Gli antiemetici possono causare sonnolenza, meno frequentemente effetti extrapiramidali, e potenziare l'effetto di altri farmaci come i sedativi, gli anticolinergici e gli antipsicotici.

⊙ TERAPIA PREVENTIVA

La decisione di intraprendere una terapia di profilassi per l'emicrania dipende dalla frequenza e dalla gravità degli attacchi, nonché dalla disabilità da essi arrecata. È utile, pertanto, la compilazione di un apposito diario della cefalea che costituirà anche un sistema di monitoraggio dell'andamento clinico una volta intrapresa la terapia preventiva.

Generalmente l'indicazione a iniziare una terapia di profilassi è rappresentata dalla presenza di almeno due attacchi di emicrania al mese, o di emicrania per 4 o più giorni al mese, con scarsa o nulla risposta alla terapia sintomatica. Gli obiettivi principali di una terapia preventiva sono quelli di ridurre di almeno il 50 per cento la frequenza e l'intensità degli attacchi, aumentare la risposta dei farmaci sintomatici, ridurne il rischio di uso eccessivo, evenienza che conduce spesso alla cronicizzazione dell'emicrania, e infine migliorare la qualità di vita del paziente. La scelta del farmaco di profilassi va fatta considerando anche la presenza di comorbidità. Nel caso dei farmaci preventivi per os, al fine di minimizzare i rischi e migliorare la compliance del paziente, occorre iniziare con un basso dosaggio da incrementare gradualmente sino al raggiungimento del beneficio clinico o sino alla comparsa di effetti collaterali. La terapia va poi proseguita per almeno 2-3 mesi al fine di verificarne l'efficacia. Spesso il beneficio non si mantiene nel tempo per cui potrebbe essere necessario un altro ciclo di cura.

Classi farmacologiche

Anche nel caso della terapia preventiva riconosciamo due grosse sotto-categorie di farmaci: quelli specifici, selettivamente sviluppati per l'emicrania, e quelli aspecifici, sviluppati per altre patologie e in seguito dimostratisi efficaci anche in questo tipo di cefalea.

Tra i farmaci preventivi aspecifici orali vengono utilizzati beta-bloccanti, calcio-antagonisti, antagonisti della serotonina, antidepressivi e antiepilettici, di cui, tuttavia, gli esatti meccanismi di azione non sono ancora del tutto conosciuti (30,31) **(TABELLA 2** a pagina 26**)**. A questi si aggiunge la tossina botulinica che è stata negli anni più recenti approvata per il trattamento dell'emicrania cronica.

TABELLA 2 Principali farmaci per il trattamento preventivo dell'emicrania e loro potenziale meccanismo di azione

CLASSE FARMACOLOGICA	DOSI GIORNALIERE	POTENZIALE MECCANISMO DI AZIONE
β-BLOCCANTI		
PROPRANOLOLO	40 mg-240 mg	Inibizione sintesi di ossido nitrico, interazione con il sistema serotoninergico, inibizione del rilascio talamico neuronale, blocco della sensibilizzazione centrale
METOPROLOLO	50-300 mg	
ATENOLOLO	50-100 mg	
NADOLOLO	40-240 mg	
TIMOLOLO	20-30 mg	
ANTIEPILETTICI		
VALPROATO	400-600 mg due volte al dì	Blocco canali del sodio voltaggio-dipendenti e del calcio del tipo T, soppressione della neurotrasmissione glutamatergica, Inibizione della via NF-kB (in modelli animali), downregulation dell'espressione del CGRP
TOPIRAMATO	100-200 mg	Blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti e del calcio L-type, inibizione della neurotrasmissione eccitatoria, facilitazione della inibizione GABA-mediata, inibizione dell'attività dell'anidrasi carbonica, riduzione della secrezione di CGRP dai neuroni trigeminali
CALCIO-ANTAGONISTI		
FLUNARIZINA	5-15 mg	Blocco canali del calcio controllati dal voltaggio, riduzione e normalizzazione dell'eccitabilità neuronale, antagonismo dei D2
ANTIDEPRESSIVI		
AMITRIPTILINA	25 mg-75 mg	Inibizione della ricaptazione di serotonina e noradrenalina, facilitazione dei meccanismi di controllo endogeni del dolore
FLUOXETINA	20 mg	Blocco della ricaptazione della serotonina e antagonismo dei recettori 5-HT2C
TOSSINA BOTULINICA TIPO A	155 UI (+ altre unità, «follow the pain»)	Blocco della sensibilizzazione centrale e periferica, rilasciamento muscolare
INIBITORE ENZIMA CHE CONVERTE L'ANGIOTENSINA		
LISINOPRIL	20 mg	Modulazione della vasoreattività, alterazione del tono simpatico, promozione della degradazione dei fattori proinfiammatori, modulazione del sistema oppiaceo endogeno, riduzione della vasocostrizione angiotensina-mediata, rilascio di catecolamine adrenergiche, modulazione dell'attività di astrociti e delle cellule endoteliali

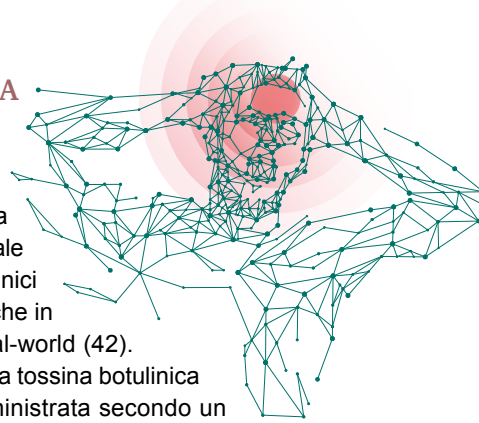
Un capitolo a parte viene dedicato ai farmaci specifici per la terapia preventiva dell'emicranica, rappresentati dagli anticorpi monoclonali diretti contro il calcitonin gene-related peptide (CGRP) e dai gepanti.

Beta-bloccanti

Rappresentano a oggi i farmaci di prima scelta anche se non tutti sono indicati nella profilassi dell'emicrania: quelli che si sono dimostrati efficaci sono il propranololo, l'atenololo, il metoprololo, e il nadololo (32). La terapia deve essere iniziata a basse dosi e aumentata progressivamente, se necessario. Utile ridurre gradualmente le dosi per evitare una cefalea da rebound con un aumento della frequenza degli attacchi e la comparsa di segni adrenergici (aumento della pressione arteriosa e tachicardia). Gli eventi avversi consistono prevalentemente in astenia, riduzione del tono dell'umore, incubi notturni, bradicardia, ipotensione ortostatica, impotenza, allucinazioni, incremento ponderale. I beta-bloccanti sono controindicati in pazienti con asma bronchiale, diabete mellito, cardiopatia congestizia, malattie vascolari periferiche, depressione e sindrome di Raynaud.

Calcio-antagonisti

Il farmaco calcio-antagonista di prima scelta per il quale esistono maggiori evidenze di efficacia è la flunarizina (33). La cinnarizina ha una buona azione antiemicranica anche se vi sono pochi studi a riguardo (34). L'effetto terapeutico di questi farmaci si instaura in maniera graduale e può essere raggiunto dopo alcuni mesi di trattamento. Sono particolarmente indicati in presenza di ansia e di insonnia. Tra gli eventi avversi vi sono sonnolenza, incremento ponderale, deflessione dell'umore e sintomi extrapiramidali nel trattamento a lungo termine e più frequentemente negli anziani. Tali farmaci sono controindicati in presenza di depressione in atto o pregressa, malattia di Parkinson o altri disturbi extrapiramidali, obesità, gravidanza e allattamento.



Antidepressivi triciclici e inibitori specifici della ricaptazione della serotonina e noradrenalina (SSRI e SNRI)
Tra gli antidepressivi triciclici, l'amitriptilina è il farmaco di prima scelta, in particolare in presenza di ansia o di depressione o se concomita una cefalea di tipo tensivo (35). Tra gli eventi avversi, i più frequenti sono quelli antimuscarinici, quali secchezza della mucosa orale, stipsi e sedazione, ma anche aumento ponderale e meno frequentemente si verificano ipotensione ortostatica e impotenza. Il farmaco è controindicato in presenza di aritmie cardiache, ipertrofia prostatica, glaucoma, epilessia. Tra gli SSRI, l'efficacia della fluoxetina è stata studiata in un trial comparativo con placebo (36); altri SSRI e SNRI vengono utilizzati, in presenza di ansia e depressione oltre che grazie al loro profilo di tollerabilità, seppur con poche evidenze scientifiche sulla loro efficacia. Dati promettenti sono emersi con la venlafaxina (37). Tra gli eventi avversi più frequenti ci sono: nausea, sedazione, irritabilità, riduzione della libido, costipazione, anoressia.

Antiepilettici
Di questa classe farmacologica, il valproato di sodio e il topiramato sono i farmaci di prima scelta, indicati soprattutto in caso di cefalea a elevata frequenza o cronica, con o senza abuso di sintomatici, e se presente in anamnesi epilessia (38, 39). Il valproato di sodio è controindicato in pazienti che assumono terapia anticoagulante, in presenza di epatopatie e policistosi ovarica. Va inoltre evitato nelle donne in età fertile che non stiano utilizzando metodi di contraccezione per il rischio di danni o malformazioni al feto. Gli effetti collaterali principali sono nausea, alopecia, tremori e aumento di peso. Il topiramato, invece, ha come effetti collaterali più frequenti le parestesie distali, i disturbi cognitivi, la sedazione, la perdita di peso e i calcoli renali; possibili anche disturbi del visus e glaucoma ad angolo chiuso. La lamotrigina è invece risultata efficace nel trattamento dell'emicrania con aura a elevata frequenza di crisi.

Tossina botulinica
L'introduzione della tossina botulinica di tipo A ha notevolmente migliorato il trattamento dell'emicrania cronica grazie al suo favorevole profilo di tollerabilità e la sua elevata percentuale di risposta nei trial clinici (40,41), replicata anche in numerosi studi di real-world (42). Nella pratica clinica, la tossina botulinica di tipo A viene somministrata secondo un protocollo di iniezione standardizzato (con dosi variabili da 155 a 195 UI per seduta erogate in 31-39 siti specifici della testa e del collo), ogni tre mesi e in ambito ospedaliero. Tuttavia, circa un terzo dei pazienti non risponde al trattamento (42).

Anticorpi monoclonali e gepanti
La ricerca nel campo della terapia preventiva della cefalea ha portato in questi ultimi anni a studiare nuovi farmaci che non solo avessero migliori profili di tollerabilità, maggior sicurezza a lungo termine e sempre più facili e "comode" modalità di somministrazione, ma anche specificatamente designati per l'emicrania sulla base delle più recenti conoscenze della patofisiologia della malattia.
Gli anticorpi monoclonali diretti contro il CGRP costituiscono una vera svolta epocale in questo senso. Si tratta di molecole derivate principalmente o interamente da cellule umane, progettate per bloccare il recettore del peptide correlato al gene della calcitonina o il CGRP stesso, impedendo, quindi, l'innesco della crisi emicranica. Attualmente sono disponibili tre anticorpi monoclonali: erenumab, il primo e unico che agisce bloccando il recettore del CGRP, la cui somministrazione avviene con iniezione sottocutanea ogni 28 giorni; galcanezumab e fremanezumab, entrambi diretti contro il ligando in modo da impedirne l'interazione con il recettore, anch'essi somministrati per via sottocutanea ogni mese il primo, oppure mensilmente o trimestralmente il secondo. Tutti e tre gli anticorpi hanno ricevuto l'approvazione di EMA e AIFA, mentre, al momento in cui scriviamo, non sono ancora note le decisioni in merito alla loro rimborsabilità. Un quarto anticorpo monoclonale, non ancora disponibile in Italia, è l'eptinezumab, a somministrazione endovenosa ogni 3 mesi. Il favorevole profilo farmacologico di

TABELLA 3 Anticorpi monoclonali diretti contro il calcitonin gene-related peptide e loro caratteristiche

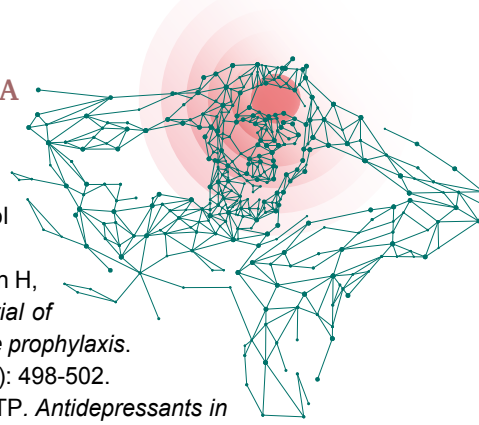
	ERENUMAB AMG334	FREMANEZUMAB TEV-48125	GALCANEZUMAB LY2951742	EPTINEZUMAB ALD403
ANTICORPO- IGG	2	2	4	1
TIPO	Umano	Umanizzato	Umanizzato	Umanizzato
TARGET	CLR / RAMP1	CGRP	CGRP	CGRP
EMIVITA (GG)	21	45	25–30	28
DOSAGGI	70 mg o 140 mg s.c. mensilmente	Dose iniziale 675 mg s.c. seguita da 225 mg mensilmente	Dose iniziale 240 mg s.c. seguita da 120 mg mensilmente	300 mg e.v. ogni 3 mesi

questi farmaci include la loro lunga emivita e l'assenza di un effetto vasocostrittore o di alterazioni emodinamiche rilevanti (43). Grazie al loro elevato peso molecolare questi composti non passano la barriera ematoencefalica, per cui hanno minor eventi avversi correlati al sistema nervoso centrale che comunemente si osservano con le terapie di profilassi attualmente disponibili. Inoltre, la loro via di somministrazione, sottocutanea o intravenosa, a differenti tempistiche (mensile o ogni tre mesi) facilita la compliance al trattamento da parte del paziente rispetto alle terapie orali. Studi di fase II e di fase III, simili tra loro, randomizzati, in doppio cieco, verso placebo, sono stati condotti per esplorare l'efficacia e la sicurezza di questi nuovi farmaci nella prevenzione dell'emicrania episodica e cronica **(TABELLA 3** a pagina 27**)**.

Tra i gepanti, ricordiamo atogepant (MK-8031, AGN-241,689), uno dei più nuovi e dotato di lunga emivita, che è in corso di valutazione per il trattamento preventivo dell'emicrania. Uno studio di fase II/III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato (NCT02848326), ne ha valutato la sicurezza e la tollerabilità a differenti dosaggi mono o bi-giornalieri nella profilassi dell'emicrania episodica (44,45) con risultati incoraggianti sia in termini di efficacia che di tollerabilità (tra gli eventi avversi riferiti i più comuni riportati sono nausea, astenia, stipsi, nasofaringiti e infezioni urinarie), in assenza di epatotossicità. Tre studi di fase III sono attualmente in corso per la valutazione della molecola nel trattamento preventivo dell'emicranica episodica e cronica.

Bibliografia

1. Silberstein SD. *Treatment recommendations for migraine*. Nat Clin Pract Neurol 2008; 4(9): 482-9.
2. Diener HC, Limmroth V. *Advances in pharmacological treatment of migraine*. Expert Opin Investig Drugs 2001; 10(10): 1831–1845.
3. Loder E. *Triptan therapy in migraine*. N Engl J Med 2010; 363 (1): 63–70.
4. Doenicke A, Brand J, Perrin V L. *Possible benefit of GR43175, a novel 5-HT1-like receptor agonist, for the acute treatment of severe migraine*. Lancet 1988; 1: 1309-1311.
5. Thorlund K, Toor K, Wu P et al. *Comparative tolerability of treatments for acute migraine: A network meta-analysis*. Cephalalgia 2017; 37: 965–978.
6. Dodick D, Lipton RB, Martin V et al. *Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5- HT1B/1D agonists) in the acute treatment of migraine*. Headache 2004; 44: 414–425.
7. MaassenVanDenBrink A, Saxena P R. *Coronary vasoconstrictor potential of triptans: a review of in vitro pharmacologic data*. Headache 2004; 44 Suppl 1: S13-19.
8. Dodick DW. *Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice*. Headache 2005; 45(2): 156-62.
9. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesko LM; BIBN 4096 BS Clinical Proof of Concept Study Group. *Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine*. N Engl J Med. 2004 Mar 11; 350(11): 1104-10.
10. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, Leibensperger H, Froman S, Assaid C, Lines C, Koppen H, Winner PK. *Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial*. Lancet 2008 Dec 20; 372(9656): 2115-23.
11. Hewitt DJ, Aurora SK, Dodick DW, Goadsby PJ, Ge YJ, Bachman R, Taraborelli D, Fan X, Assaid C, Lines C, Ho TW. *Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine*. Cephalalgia 2011 Apr; 31(6): 712-22.
12. Diener HC, Barbanti P, Dahlöf C, Reuter U, Habeck J, Podhorna J. *BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study*. Cephalalgia 2011 Apr; 31(5): 573-84.
13. Voss T, Lipton RB, Dodick DW. *A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine*. Cephalalgia 2016; 36(9): 887–898.
14. Allergan plc. *Allergan announces completion of two positive safety studies for ubrogepant - an oral CGRP receptor antagonist for the acute treatment of migraine*. https://www.prnewswire.com/news-releases/allergan-announces-completion-of-two-positivesafety-studies-for-ubrogepant--an-oral-cgrp-receptor-antagonist-for-the-acute-treatment-ofmigraine-300732518.html: PR Newswire 2018b
15. Allergan plc. *Allergan receives U.S. FDA approval for UBRELVY™ for the acute treatment of migraine with or without aura in adults*. https://www.prnewswire.com/news-releases/allerganreceives-us-fda-approval-for-ubrelvy-for-the-acute-treatment-of-migraine-with-or-without-aurain-adults-300979082.html: PR Newswire 2019.
16. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D et al. *BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial*. Cephalalgia 2014; 34: 114–125.
17. Biohaven Pharmaceutical Company Holding Ltd. *Biohaven delivers positive phase 3 results with rimegepant zydis® orally dissolving tablet (ODT): rapid and lasting benefit for the acute treatment of migraine*. https://www.prnewswire.com/news-releases/biohaven-delivers-positivephase-3-results-with-rimegepant-zydis-orally-dissolving-tablet-odt-rapid-and-lasting-benefit-forthe-acute-treatment-of-migraine-300758762.html: PR Newswire 2018.
18. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, Coric V, Lipton RB. *Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet 2019; 394: 737-745.
19. Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA,



Frost M, Dubowchik GM, Conway CM, Coric V, Goadsby PJ. *Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine*. New England Journal of Medicine 2019; 381: 142-149.
20. Biohaven Pharmaceutical Company Holding Ltd. *Biohaven's NURTEC™ ODT (rimegepant) receives FDA approval for the acute treatment of migraine in adults*. PR Newswire 2020; https://www.prnewswire.com/news-releases/biohavens-nurtec-odt-rimegepant-receives-fdaapproval-for-the-acute-treatment-of-migraine-in-adults-301013021.html.
21. Johnson KW, Schaus JM, Durkin MM. *5-HT1F receptor agonists inhibit neurogenic dural inflammation in guinea pigs*. Neuroreport 1997; 8: 2237–2240.
22. Goldstein DJ, Roon KI, Offen WW, et al. *Selective serotonin 1F (5-HT (1F)) receptor agonist LY334370 for acute migraine: a randomised controlled trial*. Lancet 2001; 358: 1230–1234.
23. Ferrari MD, Färkkilä M, Reuter U et al. *Acute treatment of migraine with the selective 5-HT1F receptor agonist lasmiditan–a randomised proof-of-concept trial*. Cephalalgia 2010; 30: 1170–1178.
24. Färkkilä M, Diener HC, Géraud G et al. *Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT(1F) receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study*. Lancet Neurol 2012; 11: 405–413.
25. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier G, Lipton RB, Group C MS. *Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study*. Neurology 2018; 91: e2222-e2232.
26. Krege JH et al. *Safety findings from phase 3 lasmiditan studies for acute treatment of migraine: Results from SAMURAI and SPARTAN*. Cephalalgia 2019; 39: 957-966.
27. Brandes J L, Klise S, Krege JH, Case M, Khanna R, Vasudeva R, Raskin J, Pearlman EM, Kudrow D. *Interim results of a prospective, randomized, open-label, Phase 3 study of the long-term safety and efficacy of lasmiditan for acute treatment of migraine (the GLADIATOR study)*. Cephalalgia 2019; 39: 1343-1357
28. Eli Lilly and Company, 2019. *Lilly's REYVOW (lasmiditan), the first and only medicine in a new class of acute treatment for migraine, receives FDA approval*. https://www.prnewswire.com/news-releases/lillys-reyvow-lasmiditan-the-first-and-only-medicine-in-a-new-class-of-acute-treatmentfor-migraine-receives-fda-approval-300937322.html: PRNewswire
29. Xu H, Han W, Wang J, Li M. *Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans*. J Headache Pain. 2016 Dec; 17(1): 113. Epub 2016 Dec 12.
30. Shurks M, Diener HC, Goadsby P. *Update on the prophylaxis of migraine*. Curr Treat Options Neuro 2008; 10 (1): 20-9.
31. Sprenger T, Viana M, Tassorelli C. *Current Prophylactic Medications for Migraine and Their Potential Mechanisms of Action*. Neurotherapeutics 2018 Apr; 15(2): 313-323. Review.
32. Evans RW, Rizzoli P, Loder E, Bana D. *Beta-blockers for migraine*. Headache 2008 Mar; 48(3): 455-60. Review
33. Greenberg DA. *Calcium channel antagonists and the treatment of migraine*. Clin Neuropharmacol 1986; 9 (4): 311-28
34. Togha M, Ashrafian H, Tajik P. *Open-label trial of cinnarizine in migraine prophylaxis*. Headache 2006; 46(3): 498-502.
35. Koch HJ, Jurgen TP. *Antidepressants in long-term migraine prevention*. Drugs 2009; 69(1): 1-1.
36. Steiner TJ, Ahmed F, Findely LJ, MacGregor EA, Wilkinson M. *S-Fluoxetine in the prophylaxis of migraine: a phase II double-blind randomized placebo-controlled study*. Cephalagia 1998; 18 (5): 283-6.
37. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. *The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine*. Headache 2005; 45(2): 144–52.
38. Mulleners WM, Chronicle EP. *Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review*. Cephalalgia 2008 Jun; 28(6): 585-97. Review.
39. Vikelis M, Rapoport AM. *Role of antiepileptic drugs as preventive agents for migraine*. CNS Drugs 2010 Jan; 24(1): 21-33. Review.
40. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC et al. *OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial*. Cephalalgia 2010; 30(7): 804–814.
41. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK et al. *OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial*. Cephalalgia 2010; 30(7): 793–803.
42. Andreou AP, Trimboli M, Al-Kaisy A et al. *Prospective real-world analysis of OnabotulinumtoxinA in chronic migraine post-National Institute for Health and Care Excellence UK technology appraisal*. Eur J Neurol 2018; 25(8): 1069–e1083
43. Allergan plc, 2018a. *Allergan's oral CGRP receptor antagonist atogepant demonstrates robust efficacy and safety in episodic migraine prevention in a phase 2b/3 clinical trial*. https://www.prnewswire.com/news-releases/allergans-oral-cgrp-receptor-antagonist-atogepant-demonstrates-robust-efficacy-and-safety-in-episodic-migraine-prevention-in-a-phase-2b3-clinical-trial-300663770.html:
44. Zeller J, Poulsen KT, Sutton JE et al. *CGRP function-blocking antibodies inhibit neurogenic vasodilatation without affecting heart rate or arterial blood pressure in the rat*. Br J Pharmacol 2008; 155 (7): 1093–1103.
45. NCT02848326, 2019. *Efficacy, safety, and tolerability of multiple dosing regimens of oral atogepant (AGN-241689) in episodic migraine prevention*. NCT02848326 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02848326.
46. T. *de Vries, C*.M. Villalón, A. MaassenVanDenBrink. *Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyondthe triptans*. Pharmacology & Therapeutics 2020; https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107528.

R.M. Lorenzi, F. Palesi, C.A.M. Gandini Wheeler-Kingshott et al.

L'inatteso coinvolgimento del midollo spinale nella **malattia di Alzheimer**

Frontiers in Cellular Neuroscience 2020;14: 6

● Nella malattia di Alzheimer (MA) l'atrofia cerebrale grave coinvolge anche il midollo spinale? La questione è di estremo interesse, considerato che il midollo spinale trasmette i segnali di controllo sensomotorio dalla corteccia al sistema nervoso periferico e viceversa, e che l'atrofia cerebrale è un biomarcatore riconosciuto per la demenza, malattia nota per il suo coinvolgimento dei domini cognitivi in primo luogo, ma anche con sintomi motori di importanza clinica. In questo studio Roberta Maria Lorenzi dell'Università di Pavia e colleghi avanzano l'ipotesi che **l'atrofia del midollo spinale sia effettivamente un importante biomarcatore di imaging in vivo**, che consentirebbe di comprendere più approfonditamente la neurodegenerazione associata alla demenza. Per verificare tale ipotesi, gli Autori hanno analizzato le immagini 3DT1 di 31 soggetti con MA e di 35 soggetti sani, che costituivano il gruppo di controllo. I dati sono stati usati per calcolare il volume delle strutture cerebrali e dell'area della sezione trasversale (CSA), nonché il volume (CSV) del midollo cervicale [per ogni vertebra e per le coppie C2-C3 (CSA23 e CSV23, rispettivamente). Dopo aver scartato le caratteristiche tra loro correlate (ρ >0,7) e identificato il migliore sottoinsieme per la classificazione dei pazienti con l'algoritmo Random Forest, i ricercatori hanno utilizzato un'analisi di regressione lineare per trovare differenze significative tra i gruppi (utilizzando come soglia del parametro p inferiore o uguale a 0,05). La regressione lineare è stata applicata anche per valutare la varianza del punteggio MMSE come variabile dipendente rispetto ai potenziali predittori. Dall'analisi è emerso che le caratteristiche del midollo spinale erano significativamente ridotte nel gruppo dei soggetti con MA, indipendentemente dai volumi cerebrali. La classificazione dei pazienti ha raggiunto il 76 per cento di accuratezza quando si includeva il CSA23 insieme ai volumi di ippocampo, amigdala sinistra, materia bianca e grigia, con il 74 per cento di sensibilità e il 78 per cento di specificità. Il CSA23 da solo ha spiegato il 13 per cento della variabilità dell'MMSE.
Secondo le conclusioni degli Autori, i risultati rivelano che l'atrofia del midollo spinale C2-C3 contribuisce a discriminare i soggetti con Alzheimer dai controlli, insieme a caratteristiche più consolidate. I risultati mostrano inoltre che il CSA23, calcolato dalla stessa scansione 3DT1 di tutti gli altri volumi cerebrali (compresi gli ippocampi destro e sinistro), ha un peso considerevole nella classificazione, il che giustifica ulteriori indagini. Insieme a recenti studi che rivelano che l'atrofia associata alla malattia di Alzheimer è diffusa oltre i lobi temporali, lo studio aggiunge il midollo spinale a un certo numero di regioni coinvolte inaspettatamente nella malattia.

A. Raggi, M. Leonardi, D. D'Amico et al.

Trattamento della **cefalea da abuso di farmaci**: un'analisi di costo/efficacia su pazienti italiani

European Journal of Neurology 2020; 27(1): 62-e1

● L'emicrania cronica e la cefalea di tipo tensivo sono caratterizzate da attacchi frequenti (più di 15 giorni al mese per tre mesi) e sono spesso associate a una cefalea da abuso di farmaci (MOH). Il fenomeno è ben noto tra gli specialisti, ma finora non era mai stato determinato con certezza il rapporto costo/efficacia di un protocollo di trattamento strutturato di pazienti con abuso di farmaci. Alberto Raggi dell'Istituto Besta di Milano e colleghi hanno colmato questa lacuna con una nuova ricerca. Si tratta di uno studio longitudinale he ha coinvolto 176 pazienti con MOH e con emicrania cronica o cefalea di tipo tensivo, di cui 138 hanno completato lo studio, della durata di tre mesi. Il protocollo comprendeva l'astinenza, cioè l'interruzione dell'uso di farmaci, l'idratazione, la "terapia ponte" per evitare la cefalea di rimbalzo e il trattamento di salvataggio per attacchi di cefalea acuti; l'educazione sull'uso dei farmaci; dieta, sonno-veglia regolare e attività fisica; la prescrizione di una profilassi personalizzata. Inoltre, ai pazienti è stato chiesto di compilare un questionario su dati demografici, frequenza delle cefalee, durata della malattia, eventuali precedenti trattamenti strutturati in ospedale negli ultimi 5 anni. **Da questi dati gli Autori hanno poi stimato i costi diretti sostenuti per l'assistenza sanitaria (farmaci, consulti medici, procedure diagnostiche), i costi diretti non medici e i costi indiretti (giorni lavorativi persi e produttività). Dall'analisi dei dati è emerso che con il protocollo di trattamento il costo per paziente è sceso da 2.989 a 1.160 euro per tre mesi**: la differenza è stata di 696 euro/mese per i pazienti trattati in reparto e di 466 euro/mese per quelli trattati in day-hospital. Il costo per i farmaci usati in acuzie è passato da 284,8 a 85,3 euro pro capite; quello per le procedure diagnostiche da 258,5 a 58,9 euro; quello per i trattamenti non farmacologici da 443 a 163 euro. Significativi anche i risultati per i costi indiretti, con una diminuzione dei giorni di lavoro persi e un aumento della produttività. Secondo le conclusioni degli Autori, il protocollo adottato mostra un buon profilo costo/efficacia e pertanto la sua applicazione potrebbe ridurre il peso economico della cefalea da abuso.

A. Quattrone, A. Sarica, A. Quattrone et al.

Idrocefalo idiopatico normoteso e paralisi sopranucleare progressiva: la possibilità di una diagnosi differenziale attraverso alcuni marker di RMN

Movement Disorders 2020 May 12. Online ahead of print. doi: 10.1002/mds.28087

L'idrocefalo idiopatico normoteso e la paralisi sopranucleare progressiva (PSP) condividono diverse caratteristiche cliniche e radiologiche, e ciò rende la diagnosi differenziale impegnativa. Un aiuto può venire tuttavia dalle misurazioni volumetriche e lineari, come dimostrano in questo studio ricercatori dell'Università della Magna Graecia a Catanzaro, in cui sono stati arruolati consecutivamente 27 pazienti con idrocefalo idiopatico normoteso, 103 probabili pazienti PSP e 43 soggetti controllo. Gli Autori hanno eseguito una misurazione di volumetria ventricolare automatizzata utilizzando Freesurfer 6 su immagini RMN pesate in T1. Misure lineari, come l'angolo callosale e una nuova misura, denominata Magnetic Resonance Hydrocephalic Index, sono stati calcolati su immagini RMN pesate in T1. Le analisi delle caratteristiche operative del ricevitore sono state utilizzate per differenziare i gruppi di pazienti. La generalizzabilità e la riproducibilità dei risultati sono state convalidate dividendo ogni gruppo di partecipanti in due coorti, utilizzate come sottogruppi di training e di test, rispettivamente. I volumi ventricolari e le misurazioni lineari (angolo callosale e Magnetic Resonance Hydrocephalic Index) hanno rivelato una maggiore dilatazione ventricolare nei pazienti con idrocefalo idiopatico normoteso rispetto sia ai pazienti PSP sia ai controlli. Da notare, inoltre, che i pazienti con PSP avevano un volume ventricolare più grande rispetto ai controlli. **Le misure più accurate (98,5 per cento) nel differenziare i pazienti con idrocefalo idiopatico normoteso da quelli PSP sono state la volumetria ventricolare automatizzata e il Magnetic Resonance Hydrocephalic Index**, mentre l'angolo callosale ha erroneamente classificato diversi pazienti con PSP e ha mostrato un basso valore predittivo positivo (70,0 per cento) nel differenziare le due malattie.Tutte le misurazioni hanno distinto accuratamente i pazienti con idrocefalo idiopatico normoteso dai controlli. I valori di precisione ottenuti nel gruppo di training (volumetria ventricolare automatizzata: 98,4 per cento; Magnetic Resonance Hydrocephalic Index: 98,4; angolo callosale: 87,5) sono stati confermati nel gruppo di test. La volumetria ventricolare automatizzata e il Magnetic Resonance Hydrocephalic Index dunque, sono le misure più accurate per la differenziazione tra idrocefali idiopatici normotesi e pazienti PSP. Il Magnetic Resonance Hydrocephalic Index è facile da misurare e può essere usato nella pratica clinica per prevenire diagnosi errate e procedure di shunt inefficaci in condizioni che mimano l'idrocefalo idiopatico normoteso.

G.T. Maniscalco, F. Saccà, A. Signori et al.

Quale terapia di prima linea nei pazienti con SMRR di nuova diagnosi? Uno studio sui fattori che orientano la scelta

Multiple Sclerosis and Related Disorders 2020; 42: 102059

L'ampliarsi delle opzioni farmacologiche per la sclerosi multipla (SM) spesso pone lo specialista di fronte a una scelta ardua, soprattutto quando si tratta di terapia di prima linea. In questo studio, ricercatori di diversi istituti sul territorio nazionale hanno valutato i fattori che influenzano la prima scelta terapeutica in una vasta coorte italiana di pazienti SM. A questo scopo, hanno coinvolto 3.025 soggetti affetti dalla forma recidivante-remittente (RR) di nuova diagnosi. **L'analisi era basata sull'associazione delle caratteristiche demografiche, cliniche e di RMN al basale alla prima scelta terapeutica, mediante modelli di regressione logistica applicati ad alternative binarie predefinite: dimetilfumarato vs. iniettabili (interferone e glatiramer acetato); teriflunomide vs. iniettabili; fingolimod vs. dimetilfumarato; fingolimod vs. natalizumab.** Dai dati raccolti è così emerso che i fattori associati alla scelta del dimetilfumarato come prima terapia rispetto a un farmaco iniettabile sono state le recidive dell'anno precedente (OR =2,75; p =0,001), la presenza di lesioni del midollo spinale (OR =1,80; p =0,002) e il numero più alto (>9) di lesioni in T2 alla RMN cerebrale al basale (OR =1,65; p =0,022). Nel caso dell'alternativa tra teriflunomide e iniettabili, a determinare la scelta sono stati: l'età avanzata (OR =1,06; p <0,001), il sesso maschile (OR =2,29; p =0,001) e il punteggio EDSS più elevato (OR =1,36; p <0,001). Negli anni più recenti, il dimetilfumarato (OR =3,23; p <0,001) e la teriflunomide (OR =2,53; p <0,001) sono stati scelti più frequentemente delle terapie iniettabili. Il principale fattore determinante per la scelta del fingolimod rispetto al dimetilfumarato è stato un EDSS più elevato (OR =1,56; p =0,001), mentre è emersa solo una debole correlazione con una maggiore durata della malattia (p =0,068) e un tempo più lungo dall'inizio alla diagnosi (p =0,085). Rispetto a fingolimod, il natalizumab è stato preferito nei pazienti più giovani (OR =0,95; p =0,003), con EDSS più elevato (OR =1,45; p =0,007) e durata di malattia più breve (OR =0,52; p =0,076). In conclusione, i fattori che hanno guidato la scelta terapeutica nella coorte considerata sono molteplici e principalmente legati all'attività della malattia, all'EDSS al basale, alla durata della malattia e all'età.

IN BREVE
Indipendentemente dalla penetrazione nel SNC, le infezioni virali sistemiche sono in grado di scatenare processi neuroinfiammatori oppure di aggravare quelli già preesistenti. In questo scenario, diventa fondamentale l'importanza di attuare un approccio preventivo, proteggendo il SNC dall'aggressione del processo neuroinfiammatorio.

L'AUTORE

Luca Steardo

Sapienza Università di Roma, Roma

CORONAVIRUS E NEUROINFIAMMAZIONE

Alcune riflessioni a margine della PANDEMIA da SARS-CoV-2

La temuta pandemia da SARS-CoV-2 è sopraggiunta: dal vaso di Pandora è sfuggito un nuovo virus. Oggi tutti noi siamo costretti a confrontarci con un nemico nuovo e per troppi aspetti ancora ignoto. Stiamo sperimentando sul campo l'effettiva efficacia delle armi per debellarlo mentre tentiamo di far ricorso a tutte le nostre conoscenze precedentemente sviluppate da studi su agenti virali collegati a esso da un certo grado di parentela. Di qui la consapevolezza di confrontarci con una malattia di cui purtroppo non risultano completamente chiari tutti i precisi percorsi patogenetici che conducono alle manifestazioni cliniche (1, 2).

CORONAVIRUS E NEUROTROPISMO

I Coronavirus sono virus a RNA a filamento positivo, con aspetto simile a una corona al microscopio elettronico. La sottofamiglia Orthocoronavirinae della famiglia Coronaviridae è classificata in quattro generi di coronavirus (CoV): Alpha-, Beta-, Delta e Gamma- coronavirus. Il genere del betacoronavirus è ulteriormente separato in cinque sottogeneri. I coronavirus sono stati identificati a metà degli Anni '60 e sono noti per infettare l'uomo e alcuni animali (inclusi uccelli e mammiferi). Le cellule bersaglio primarie sono quelle epiteliali del tratto respiratorio e gastrointestinale, ma è difficile ritenere che la penetrazione nell'organismo dell'agente virale si mantenga tanto limitata. Difatti dati clinici e preclinici da studi con altri Coronavirus suggeriscono di una loro maggiore invasività tissutale e di un loro evidente neurotropismo, il che potrebbe metterci di fronte a scenari ben più complessi. Dovremmo allora interrogarci sul possibile ruolo patogenetico della potenziale presenza virale a livello centrale nel determinismo del quadro clinico e delle sue sequele. In altri termini se il SARS-CoV-2 virus fosse dotato di un significativo neurotropismo, potrebbe la sua presenza nel SNC essere patogeneticamente rilevante? Attualmente la risposta non è né agevole né diretta, ma possibile. È ampiamente dimostrato che i CoV, soprattutto quelli appartenenti al sottotipo beta (famiglia nella quale viene classificato il virus SARS-CoV-2) sono agenti che comunemente non limitano la loro presenza alle vie respiratorie e che possono frequentemente invadere il SNC (3). Tale propensione è stata documentata in maniera convincente per quasi tutti i βCoV, incluso SARS -CoV-1, MERS-CoV e il coronavirus responsabile della porcine hemagglutinating encephalomyelitis (HEV) (4-8). Né è sostenibile la tesi che a render difficile la penetrazione nel SNC del SARS-CoV-2 vi sarebbe una bassa concentrazione di ACE-2 (angiotensin converting enzyme 2) nel tessuto nervoso, ritenuto uno dei principali, ma non l'esclusivo, sito di ingresso del virus nella cellula. Difatti ciò è ampiamente contraddetto dall'evidenza della marcata penetrazione di coronavirus nel fegato, organo con ancora più bassi livelli di ACE-2 rispetto al SNC. Tale evidenza supporta l'assunto che le vie di ingresso possono essere anche altre (9). Nel SNC certamente va considerata quella transinaptica. Difatti nel modello murino basse dosi di particelle virali di SARS-CoV-2

deposte sulle mucose nasali si mostrano in grado di invadere il SNC, talamo e soprattutto il tronco dell'encefalo, prima ancora del polmone. Quando le cariche infettanti nasali sono in dosi estremamente ridotte allora risulta colonizzato esclusivamente il SNC (3). Questo va sottolineato perché sta a dimostrare lo spiccato neurotropismo di questi ceppi di coronavirus. Se pur al momento mancano dirette evidenze, l'alta identità tra SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2 lascia molto ragionevolmente presumere che anche quest'ultimo ceppo virale possa colonizzare il SNC, abilità espressa chiaramente da altri componenti della famiglia di appartenenza (10, 11). È di notevole interesse per i ricercatori che studi neuropatologici abbiano evidenziato come la presenza di SARS- CoV-1 nel cervello si accompagni a una marcata reazione gliale e a una diffusa morte neuronale (12) rappresentando così lo scenario neuropatologico più classico della neuroinfiammazione in atto.

La presenza del virus nei brain stem comporta la penetrazione virale nei territori dei nucleo del tratto solitario, dei barocettori e dei chemocettori, tutti centri fisiologicamente correlati alla regolazione della respirazione e della funzione cardiocircolatoria. Nel modello murino è stata convincentemente dimostrata la possibilità di un'invasione per via nervosa retrograda dal brain stem al polmone dei SARS-CoV, con la creazione di un grave circolo capace di sostenere e di aggravare l'insufficienza respiratoria. A tutto questo va aggiunta la disfunzione dei centri cardiorespiratori, a causa dell'invasione virale, responsabile aggiuntiva della progressione del decorso clinico dell'infezione (3). L'intervallo temporale, nei casi di infezione da SARS-CoV-2, tra i primi segni e il distress respiratorio sembrerebbero abbastanza in linea con quelli di una possibile invasione del brain stem, e di un'eventuale secondaria colonizzazione retrograda dei tessuti alveolari. Tenendo a mente questo possibile percorso, bisogna però rimarcare come esso non debba essere assolutamente considerato né la prima né la principale via di ingresso del virus ai tessuti polmonari.

SARS-COV-2, NEUROINFIAMMAZIONE E INFLAMM-AGING: QUALE RELAZIONE?

Un aspetto non assolutamente secondario nè trascurabile nei rapporti tra SARS-CoV-2 e SNC è che l'infezione da SARS-CoV-2 rappresenta una condizione caratterizzata da una sostanziale tempesta infiammatoria sistemica con un rilascio massivo di interleuchine (non ultima la IL6), chemochine, e altri segnali dell'infiammazione (13) e con una significativa rottura della barriera emato-encefalica, responsabile di un conseguente processo neuroinfiammatorio particolarmente grave.

Considerando che l'età media dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 è di 59 anni, e quasi la metà dei pazienti adulti ha 60 anni o più (14), si potrebbe anche dire che la rottura della barriera non fa che aggravare ulteriormente il processo neuroinfiammatorio, correlato all'aging (inflamm-aging) già in atto (15, 16).

La rottura della barriera fa sì che le interleuchine attivino i Toll-like receptors localizzati sulla microglia che, a sua volta, chiama alle armi gli astrociti, i monociti, le cellule dendritiche, i globuli bianchi che hanno già invaso il SNC, affinché tutti insieme alimentino il processo neuroinfiammatorio, come testimoniato dalla ipertrofia delle cellule gliali e dalla morte degli elementi neuronali (17-19).

Senza focalizzare necessariamente i drammatici scenari delle situazioni di marcati distress respiratori, va considerato che anche quelle clinicamente meno gravi sono caratterizzate da considerevoli immissioni in circolo di messaggeri dell'infiammazione responsabili della distruzione della barriera emato-encefalica (20, 21).

Proprio l'intensificarsi del processo neuroinfiammatorio rende ragione della diffusa esperienza clinica secondo cui anche pazienti che abbiano superato una sindrome da distress respiratorio, non particolarmente grave, possano presentare poi la comparsa o l'aggravarsi di una precedente sindrome da decadimento cognitivo.

Il medico assiste sovente alla insorgenza di una condizione di delirium o di deficit mnestici e attentivi.

Delirium e deficit cognitivi sono chiaramente causati da una situazione in cui l'infiammazione sistemica associata alle condizioni di prolungata ipossia induce una neuroinfiammazione persistente e incontrollata, responsabile quindi di danni a carico dell'ippocampo e delle aree corticali associate alle funzioni cognitive (22). Difatti nel bagaglio di esperienze di ogni medico di Medicina generale, o di geriatra o neurologo o internista vi è memoria di pazienti anziani che a seguito di un processo pneumonitico, quando la funzione respiratoria sia ripresa, potrà presentare un quadro di delirium o di deficit attentivi e mnestici che perdurano nel tempo e il cui trattamento risulta spesso notevolmente impegnativo.

L'IMPORTANZA DELLA NEUROPROTEZIONE PREVENTIVA

Quindi infezioni virali sistemiche, con penetrazione o meno nel SNC, sono capaci di provocare processi neuroinfiammatori e di aggravare quelli preesistenti. Essi una volta indotti sono in grado di autoalimentarsi con le dannose sequele ormai a tutti note. In questo scenario è d'obbligo una riflessione sui processi neuroinfiammatori e sulla necessità di intervenire, anche preventivamente, su di essi. Tanto più che molta letteratura indica l'esistenza di agenti, primo fra tutti la palmitoiletanolamina ultra micronizzata (PEA-um) (23, 24) di provata efficacia nel restituire alle cellule gliali la loro preziosa funzione omeostatica e dotati di un'assoluta innocuità.

Pertanto alla luce delle odierne conoscenze è consigliabile non solo attivarsi per una ripresa respiratoria, ma diventa indispensabile adoperarsi anche per un ripristino delle funzioni cognitive. D'altro

canto si sa che queste ultime saranno tanto più compromesse quanto meno efficienti fossero prima dell'evento respiratorio, ma anche quanto meno si è tentato di proteggere il SNC dall'aggressione del processo neuroinfiammatorio. Le esperienze accumulate a oggi suggeriscono che sarà bene tentare di smorzare quanto più possibile il processo neuroinfiammatorio, nel tentativo di poter restituire il paziente, una volta vinta l'infezione polmonare, a condizioni di più completo benessere. Per ciascuno è assolutamente critica la sopravvivenza, ma tanto meglio se essa sarà accompagnata da condizioni di un buon funzionamento cognitivo. Questo imperativo, dal medico, non dovrebbe mai essere dimenticato.

Bibliografia

1. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. *Understanding of COVID-19 Based on Current Evidence*. J Med Virol 2020 Feb 25 [Online ahead of print].
2. Wu Z, McGoogan JM. *Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China*. JAMA 2020 Feb 24 (on line first).
3. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. *The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients*. J Med Virol 2020 Feb 25(Online ahead of print).
4. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR, Gibson-Corley KN, Meyerholz DK, McCray Jr PB. *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4*. J Infect Dis 2016; 213 (5), 712-22.
5. Talbot PJ, Ekandé S, Cashman NR, Mounir S, Stewart JN. *Neurotropism of human coronavirus 229E*. Adv Exp Med Biol 2013; 342: 339-346.
6. Dubé M, Le Coupanec A, Wong AHM, Rini JM, Desforges M, Talbot PJ. *Axonal transport enables neuron to neuron propagation of human coronavirus OC43*. J Virol 2018; 92, https://doi.org/10.1128/JVI.0040418.
7. Zhou X, Huang F, Xu L, Lin Z, de Vrij FMS, Ayo-Martin AC, Van der Kroeg M, Zhao M, Yin Y, Wang W, Cao W, Wang Y, Kushner SA, Peron JM, Alric L, de Man RA, Jacobs BC, van Eijk JJ, Aronica EMA, Sprengers D, Metselaar HJ, de Zeeuw CI, Dalton HR, Kamar N, Peppelenbosch MP, Pan Q. *Hepatitis E Virus Infects Neurons and Brains*. J Infect Dis 2017; 215: 1197-1206.
8. Li YC, Bai WZ, Hirano N, Hayashida T, Taniguchi T, Sugita Y, Tohyama K, Hashikawa T. *Neurotropic virus tracing suggests a membranous coating mediated mechanism for transsynaptic communication*. J Comp Neurol 2013; 521:203-212.
9. Prabakaran P, Xiao X, Dimitrov DS. *A Model of the ACE2 Structure and Function as a SARS-CoV*. Receptor Biochem Biophys Res Commun 2004; 314: 235-41.
10. Liu J, Zheng X, Tong Q, Li W, Wang B, Sutter K, Trilling M, Lu M, Dittmer U, Yang D. *Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS CoV, MERS CoV, and 2019 nCoV*. J. Med. Virol. 2020 Feb 13 [Online ahead of print].
11. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. *Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus*. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol 2004; 203: 631-637.
12. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, Wang H, Shen H, Qiu L, Li Z, Geng J, Cai J, Han H, Li X, Kang W, Weng D, Liang P, Jiang S. *Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways*. J Pathol 2004; 203:622-630.
13. Xu J, Zhong S, Liu J, Li L, Li Y, Wu X, Li Z, Deng P, Zhang J, Zhong N, Ding Y, Jiang Y. *Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis*. Clin Infect Dis 2015; 41: 1089-1096.
14. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. *Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. J Gen Intern Med 2020 Mar 4 [Online ahead of print].
15. Rothan HA and Byrareddy SN. *The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak*. J Autoimmun 2020 - Review. PMID 32113704
16. Lake MA. *What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research*. Clin Med (Lond) 2020 - Review. PMID 32139372.
17. Verkhratsky A, Steardo L, Parpura V, Montana V. *Translational Potential of Astrocytes in Brain Disorders*. Prog Neurobiol 2016; 144: 188-205.
18. Bronzuoli MR, Facchinetti R, Valenza M, Cassano T, Steardo L, Scuderi C. *Astrocyte Function Is Affected by Aging and Not Alzheimer's Disease: A Preliminary Investigation in Hippocampi of 3xTg-AD Mice*. Front Pharmacol 2019; 10, 644.
19. Steardo Jr L, Bronzuoli MR, Iacomino A, Esposito G, Steardo L, Scuderi C. *Does Neuroinflammation Turn on the Flame in Alzheimer's Disease? Focus on Astrocytes*. Front Neurosci 2015; 9, 259.
20. Scuderi C, Stecca C, Iacomino A, Steardo L. *Role of Astrocytes in Major Neurological Disorders: The Evidence and Implications*. IUBMB Life 2013; 65: 957-61.
21. Verkhratsky A, Rodríguez JJ, Steardo L. *Astrogliopathology: A Central Element of Neuropsychiatric Diseases? Neuroscientist 2014; 20: 576-88*.
22. Sasannejad C, Wesley Ely E, Lahiri S. *Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms*. Critical Care 2019; 23:352.
23. Scuderi C, Bronzuoli MR, Facchinetti R, Pace L, Ferraro L, Broad KD, Serviddio G, Bellanti F, Palombelli G, Carpinelli G, Canese R, Gaetani S, Steardo Jr L, Steardo L, Cassano T. *Ultramicronized palmitoylethanolamide rescues learning and memory impairments in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease by exerting anti-inflammatory and neuroprotective effects*. Transl Psychiatry 2018; 8: 32.
24. Bronzuoli MR, Facchinetti R, Steardo Jr L, Romano A et al. *Palmitoylethanolamide Dampens Reactive Astrogliosis and Improves Neuronal Trophic Support in a Triple Transgenic Model of Alzheimer's Disease: In Vitro and In Vivo Evidence*. Oxid Med Cell Longev 2018; 4720532.

la NEUROLOGIA italiana

AGGIORNAMENTO E INFORMAZIONE PER LO SPECIALISTA NEUROLOGO

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

IN BREVE

Sulla base delle osservazioni raccolte sembra ci sia una stretta relazione tra infezione da SARS-CoV-2, neuroinfiammazione e depressione. Il soggetto anziano è particolarmente esposto alla malattia depressiva come anche al rischio di contrarre l'infezione. Per questa classe di pazienti, e soprattutto in tempi di pandemia, intervenire sulla neuroinfiammazione potrebbe rivelarsi un approccio razionale al fine di limitare gli effetti del virus sul sistema nervoso centrale

L'AUTORE

Luca Steardo

Sapienza Università di Roma, Roma

NEUROINFIAMMAZIONE E DEPRESSIONE

I possibili esiti della malattia COVID-19 nell'ANZIANO

COVID-19 rappresenta una sfida senza precedenti per l'umanità. Dinanzi alle incertezze di una malattia appena emersa, per la quale non esiste ancora un vaccino o trattamento definito, la necessità di trovare terapie efficaci è reale e urgente. In uno scenario così inaspettato, gli studiosi, ciascuno per la propria parte, sono chiamati a un impegno particolare per identificare meccanismi patogenetici utilizzabili come potenziali target per futuri farmaci.

LE IPOTESI SUL NEUROTROPISMO DI SARS-COV-2

Il virus responsabile della pandemia di COVID-19 è un nuovo coronavirus che è stato identificato per la prima volta durante un'epidemia sorta a Wuhan, in Cina (Lu H et al., 2020). I virologi lo hanno denominato SARS-CoV-2 e identificato come β-coronavirus (βCoV) del gruppo 2beta (Hui DS et al., 2020). I coronavirus (CoV) sono virus a RNA a singolo filamento comunemente correlati con malattie respiratorie e meno spesso con malattie gastrointestinali (Froude S e Hughes H, 2020; Gorbalenya et al., 2020).

Le cellule epiteliali del polmone e del tratto gastrointestinale sono state ritenute il bersaglio primario del virus, che penetra in esse attraverso la proteina enzimatica Angiotensin Corverting Enzyme2 (ACE2), situata sulla loro membrana (Liu Z et al., 2020; Lu H et al., 2020). Tuttavia, anche se il quadro clinico di esordio più frequente appare dominato da sintomi respiratori, talvolta può anche essere accompagnato da disturbi intestinali e risulta difficile immaginare che l'invasione del virus nell'organismo umano sia confinata solo a questi due organi (Steardo L et al., 2020). Questo soprattutto perché una quantità rimarchevole di ACE2 si ritrova in molti tessuti extrapolmonari ed extraintestinali, tra cui il cuore, il rene, l'endotelio e soprattutto il tronco encefalico (Uhlén M et al., 2015). Queste osservazioni associate ai recenti reports clinici provenienti dalla aree endemiche, secondo cui per un numero non trascurabile di pazienti sarebbe stata necessaria l'ospedalizzazione a causa di disturbi neurologici e psichiatrici, quali la comparsa di un'improvvisa anosmia e ageusia, cefalea continua, confusione, deliri o disturbi psicotici che precedevano di alcuni giorni la comparsa di sintomatologia respiratoria, hanno lasciato ipotizzare che il SARS-CoV-2 potesse essere un virus dotato di neurotropismo (Mao L et al., 2020). Ipotesi questa del tutto ragionevole, dal momento che la capacità di penetrare nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) è proprietà esibita da tutti i membri della famiglia dei coronavirus (Desforges M et al., 2014). Ipotesi poi che appare necessaria per la comprensione dei molti disturbi, sia della fase acuta che delle sue possibili sequele.

L'invasione del SARS-CoV-2 nell'encefalo potrebbe avvenire per via ematogena a livello delle aree circumventricolari, quali l'organo subfornicale, il nucleo paraventricolare, il nucleo del tratto solitario e nella zona midollare ventrorostrale (Xia H e Lazartigues E, 2010; Probakaran P et al., 2004), precisamente nelle aree non protette dalla barriera ematoencefalica (BBB) e assolutamente ricche di ACE2. L'assenza di barriera e l'abbondante presenza della proteina che lo veicola all'interno delle cellule, rappresentano due condizioni favorevoli per l'ingresso nel SNC di ogni virus dotato di proprietà neuroinvasive.

D'altra parte gli organi circumventricolari sono riconosciuti come una via privilegiata di accesso al cervello di agenti patogeni e di neurotossine (Kristensson K et al., 2013; Sisó S et al., 2010).

Inoltre, SARS-CoV-2, analogamente ad

altri virus respiratori, potrebbe accedere all'encefalo attraverso vie alternative, seguendo il percorso dei nervi cranici, primo fra tutti, l'olfattivo (Desforges M et al., 2014). A supporto di tale ipotesi, vi sono numerosi dati sperimentali che dimostrano come a seguito della deposizione intranasale di cariche virali di SARS-CoV e MERS-CoV, le particelle infettanti sono state ritrovate ampiamente disseminate nel tessuto cerebrale, e in particolar modo nel bulbo olfattorio, nel talamo e nel tronco encefalico (De Wit E et al., 2016). Questi percorsi nervosi per via retrograda, alternativi o aggiuntivi per l'invasione virale del tessuto cerebrale, sono stati riconosciuti sia nella via trigeminale che in quella vagale (Lochhead JJ e Thorne RG, 2012; Driessen AK et al., 2016). Il neurotropismo del SARS-CoV-2 è, a oggi, dimostrato dai recentissimi risultati che di giorno in giorno vengono resi all'attenzione della comunità scientifica a seguito di analisi a) autoptiche in cui si rileva edema tissutale, necrosi neuronale, alterazioni neurogliali (Filatov A et al., 2020), b) radiologiche grazie alla Tac che mette in evidenza segni di encefalite necrotizzante a livello talamico e del tronco encefalico (Poyiadji N et al., 2020) e c) liquorali con genotipizzazione positiva del virus SARS-CoV-2 in casi di encefalite (Wu Y et al., 2020).

SARS-COV-2 E NEUROINFIAMMAZIONE

Nel sistema nervoso il SARS-CoV-2 può invadere neuroni e cellule gliali dando avvio o, più spesso, esacerbando un preesistente processo di neuroinfiammazione. Normalmente le cellule gliali monitorano costantemente il microambiente cerebrale, e, attraverso il rilascio di sostanze citotossiche come radicali dell'ossigeno, ossido nitrico, proteinasi e mediatori dell'infiammazione, tentano di limitare l'infezione (Verkhratsky A et al., 2014). Inizialmente, l'immunità antivirale può effettivamente antagonizzare la diffusione virale, poiché l'attivazione delle cellule gliali e l'ingresso nel cervello delle cellule T sentinelle possono rimuovere gli elementi infetti impedendo la diffusione virale senza particolari danni tissutali (Klein RS et al., 2019).
Purtroppo nella malattia da SARS-CoV-2 la marcata linfopenia e la possibile disfunzione delle cellule gliali, loro stesse infettate, permettono solo l'attivazione di un ridotto meccanismo di difesa consentendo, di conseguenza, una eventuale maggiore persistenza dell'agente nel SNC (Pedersen SF e Ho YC, 2020).
Ma al di là di questo aspetto, la grave infiammazione sistemica che caratterizza il decorso della malattia COVID-19, anche nei casi meno gravi, è causa di un marcato rilascio di interleuchine e chemochine e di altri messaggeri dell'infiammazione, che dopo aver provocato la rottura della barriera penetrano nel SNC, dove, attivata la neuroglia, avviano la neuroinfiammazione o rinforzano un preesistente processo, con grave perturbazione della omeostasi cerebrale (Mehta P et al., 2020).
Questa seconda condizione è tanto più plausibile, se si considerano i dati epidemiologici secondo cui l'età media dei pazienti sintomatici da SARS-CoV-2 è di 63 anni con una più larga fascia di pazienti che supera i settanta anni (WHO reports). A tali età, è la senescenza ad attivare e a sostenere il processo neuroinfiammatorio. L'attivazione della microglia indotta dalla tempesta citochinica allerta gli astrociti con ulteriore rilascio di fattori infiammatori e citotossici, causando morte neuronale e danno tissutale, in un processo di self-feeding che cronicizza la neuroinfiammazione (Steardo L et al., 2020). Quest'ultima nella patologia da SARS-CoV-2 è certamente aggravata dall'ipossia dovuta all'insufficienza respiratoria, che è noto stimolare molti fattori trascrittivi, primi fra tutti NF-kB e HIF (Hpoxia Inducible Factor). Essi, a loro volta, attivano geni che regolano la trascrizione di numerosi messaggeri dell'infiammazione, provocando ulteriore gliosi (Taylor CT et al., 2016; Mukandala G et al., 2016).
Un ulteriore peggioramento dei processi neuroinfiammatori è certamente determinato dalla condizione di stress fisico e psicologico a cui è esposto un soggetto durante una cosi drammatica pandemia (Calcia MA et al., 2016).

SARS-COV-2 E DISTURBI NEUROPSICHIATRICI

Ancora maggiore è lo stress se dopo il contagio emerge la malattia conclamata associata a una condizione di stress protratto che rafforza e cronicizza una preesistente neuroinfiammazione nell'anziano dal momento che, la liberazione dei glucocorticoidi potenzia fortemente l'attività dei fattori trascrittivi responsabili della sintesi e del rilascio delle molecole proinfiammatorie (Grippo AJ, Scotti MAL, 2013).
Questo scenario rende ragione ampiamente alla frequente comparsa di disturbi neuropsichiatrici osservati negli anziani affetti da SARS-CoV-2 (Wu Y et al., 2020).
Tra essi la depressione, sotto soglia o manifesta, deve richiamare particolarmente l'attenzione. La depressione dell'anziano rappresenta un grave problema per i sistemi sanitari nel mondo occidentale a causa della sua incidenza, della sua tendenza alla cronicizzazione, della sua alta mortalità e dell'alta percentuale di suicidi. La depressione in età geriatrica provoca una disabilità almeno

doppia rispetto a quella di un soggetto di eguale età e con comparabile carico di patologie, ma senza depressione. Tale disturbo nell'anziano incrementa il rischio di malattie dismetaboliche, di disturbi cognitivi e cardiovascolari (Brown PJ et al., 2020). Per esempio, l'insorgenza di depressione in un anziano con storia di infarto miocardico aumenta il rischio di scompenso cardiaco alla stessa maniera di un reinfarto. Un anziano depresso ha un 45 per cento di rischio maggiore rispetto a un coetaneo non depresso di avere una problematica cerebrovascolare, con un rischio di mortalità per esso maggiore del 25 per cento. Inoltre va notato che almeno il 20 per cento degli anziani presenta disturbi dell'umore clinicamente rilevanti, senza che però essi soddisfino i criteri di diagnosi di depressione riportati nel DSMV (Reynolds 3rd CF et al., 2019). Pertanto la depressione dell'età geriatrica troppo spesso sfugge alla diagnosi e, di conseguenza, a un adeguato trattamento. L'utilizzazione degli antidepressivi richiede cautela massima per l'insorgenza di gravi eventi avversi a causa delle comorbidità e per le frequenti interazioni dovute alla costante politerapia. D'altra parte recenti metanalisi sconsigliano l'uso di antidepressivi in soggetti anziani depressi con disturbi cognitivi (Kok RM, Reynolds 3rd CF, 2017). L'arricchimento dell'attuale bagaglio terapeutico può derivare unicamente dall'identificazione di nuovi target di trattamento suggeriti da ipotesi etiologiche alternative e da meccanismi patogenetici innovativi.

L'IMPORTANZA DI INTERVENIRE SULLA NEUROINFIAMMAZIONE

Pertanto, a fronte di dati consistenti che lasciano ipotizzare un contributo importante della neuroinfammazione nella patogenesi del disturbo depressivo dell'anziano, dall'altra purtroppo manca un'efficace strategia antinfiammatoria che poggi su un ben definito meccanismo d'azione e che presenti un profilo di sicurezza che ne consenta una somministrazione quotidiana in una popolazione tanto fragile. In questo contesto negli ultimi anni la ricerca ha identificato nel composto endogeno palmitoiletanolamide ultra micronizzata (PEA-um), un agente dotato di sicure proprietà antinfiammatorie, neuroprotettive e con una definita attività antidepressiva (Scuderi C et al.2018). Tale composto ha esibito, in modelli sperimentali in vitro e in vivo di neuroinfiammazione, la capacità di inibire il rilascio dei messaggeri dell'infiammazione, di stimolare la neurogenesi, di promuovere la liberazione dei fattori neurotrofici, ma soprattutto di modulare l'attività micro- e astrogliale, antagonizzando una loro troppo protratta attivazione per restituirli al ruolo omeostatico fisiologico (Bronzuoli MR et al., 2018). In uno studio in cronico la somministrazione di PEA-ultramicronizzata (PEA-um) per tre mesi attraverso micropompe sottocutanee applicate a ratti anziani, ha dimostrato un'attività antidepressiva molto significativa ai vari test utilizzati per valutare il potenziale antidepressivo di un farmaco (Scuderi C et al., 2018), da quello del nuoto forzato, a quello della sospensione per la coda a quello della preferenza al saccarosio, confermando quanto si era osservato in ratti giovani adulti (Yu HL et al. 2011; Micale V et al., 2013; Crupi R et al., 2013).
Certamente di grande interesse sono gli studi clinici. Kawamura N et al. (2018) hanno recentemente dimostrato più bassi livelli di PEA circolante nei soggetti affetti da MMD e con una chiara correlazione negativa tra tasso di PEA e severità della sintomatologia affettiva. Un altrettanto recente studio, randomizzato in doppio cieco, ha riportato che 1.200 mg al giorno

LA RELAZIONE TRA NEUROINFIAMMAZIONE E DEPRESSIONE

La neuroinfiammazione è stata identificata come uno dei principali meccanismi fisiopatologici alla base della depressione. Difatti a tale disturbo è stata ripetutamente associata un'aumentata espressione di citochine proinfiammatorie, tra cui l'interleuchina 1 beta (IL-1β), l'IL-6 e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-α), alla stessa maniera come avviene per altre condizioni quali il disturbo da stress post-traumatico (PTSD), le psicosi, nonché in molte malattie neurodegenerative come l'Alzheimer (AD) e il Parkinson (PD) (Nettisa MA e Pariantea CM, 2020). Alcuni studi hanno dimostrato una correlazione diretta tra severità della malattia e l'incremento dei livelli di interleuchine circolanti (Thomas AJ et al., 2005). La correlazione è stata osservata tra fattori infiammatori e alcuni disturbi specifici, ad esempio, alti livelli di TNF-α e IL-2 correlano meglio con l'apatia e l'inibizione motoria, mentre l'IL-6 con l'anedonia e la suicidalità (Alexopoulos GS e Morimoto SS, 2011). Nella neuroinfiammazione, che si associa alla depressione dell'anziano, i livelli di citochine si abbassano così come i pazienti recuperano livelli di umore normali, mentre possono persistere elevati nei soggetti non responsivi al trattamento (Osimo EF et al., 2020; Chamberlain SR et al., 2019).
In questo scenario la microglia assume il fenotipo attivato, condizione di ulteriore rilascio di messaggeri dell'infiammazione, mentre gli astrociti appaiono disfunzionali, alcuni reattivi alla stimolazione microgliale e produttivi di molecole infiammatorie, altri, in maggior numero, senescenti e astenici quindi incapaci di garantire il loro importante ruolo supportivo nell'omeostasi metabolica, ionica e trasmettitoriale, il tutto con grave danno del funzionamento cerebrale. Inoltre una "tempesta citochinica", come quella che può aversi nella malattia da COVID-19, stimola l'attività dell'enzima indoleamina 2,3-diossigenasi con ridotta sintesi della serotonina (Hashmi AM et al., 2013) e, allo stesso tempo, altera la trasmissione glutamatergica con induzione della neurotossicità, riduce la liberazione dei fattori neurotrofici di natura gliale e neuronale, antagonizza la neurogenesi e partecipa con gli elementi gliali attivati al pruning sinaptico. Studi PET confermano le attivazioni cellulari descritte (Su LYO et al., 2016).

di PEA-um, assunti in add-on alla terapia, miglioravano significativamente l'umore in 58 pazienti seguiti per sei settimane, con un miglioramento evidente già dalla seconda settimana dello score della Hamilton Scale for Depression (De Gregorio D et al., 2019).

Il meccanismo di azione della PEA-um è ben definito. Per quanto sia stato riportato che essa possa interagire con alcuni recettori accoppiati alla proteina G, quali GPR55 e GPR119 (Godlewski G et al., 2009), è ampiamente accettato che la sua attività derivi in larga parte dalla stimolazione del recettore nucleare attivato dal ligando, PPAR sottotipo alfa, che si lega alla regione promoter di geni target che regolano il metabolismo lipidico, glucidico, degli aminoacidi e dei messaggeri dell'infiammazione (Bougarne N et al., 2018). Il PPAR alfa è largamente espresso a livello gliale dove gioca un ruolo altamente protettivo di soppressione della neuroinfiammazione e inibizione dello stress ossidativo (Scuderi C, Steardo L, 2013; Scuderi C et al., 2014). L'attivazione del PPAR alfa presente sugli astrociti modula l'attività dei geni che codificano per l'espressione e l'attività dei trasportatori gliali del glutammato (Wójtowicz S et al., 2020), come pure regola l'attività dei geni che modulano la trascrizione di neurosteroidi, primo tra tutti l'allopregnanolone (Locci A, Pinna G, 2019). Tale neurosteroide esibisce proprietà ansiolitiche mediate dall'interazione con il recettore GABA A accanto a marcati effetti antidepressivi. Il PPAR alfa è massimamente espresso sui neuroni glutamatergici e sulla glia dei circuiti cortico limbici, coinvolti nella modulazione delle emozioni (Tufano M, Pinna G, 2020). È un vero peccato che, contrariamente ad altri sottotipi di PPAR, l'espressione dell'alfa si riduca con l'età. Per quanto a oggi non si abbiano dati certi circa le sequele psichiatriche che potranno seguire all'infezione da SARS-CoV-2 e allo stress psicosociale indotto dai mutamenti di vita imposti dalla pandemia, è bene ricordare che più del 50 per cento dei soggetti contagiati dai virus SARS-CoV e MERS riportano problemi da grave stress e esiti psichiatrici (Kim JE et al., 2017).

Intervenire sulla neuroinfiammazione negli anziani a rischio di SARS-CoV-2 potrebbe limitare gli effetti sul SNC di tale malattia. È una possibilità accolta recentemente dalla Agenzia statunitense della Food and Drug Administration (FDA), che ha ammesso la PEA-um a una sperimentazione clinica.

Bibliografia

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. *Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle*. Journal of Medical Virology 2020; John Wiley and Sons Inc.

2. Hui DS,Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, Ippolito G, Mchugh TD, Memish ZA, Drosten C, Zumla A, Petersen E. *The Continuing 2019-nCoV Epidemic Threat of Novel Coronaviruses to Global Health - The Latest 2019 Novel Coronavirus Outbreak in Wuhan, China*. Int J Infect Dis 2020; 91: 264-266.

3. Froude S, Hughes H. *Newly discovered viruses*. In: J. Firth, C. Conlon and T. Cox, ed.,. In Oxford Textbook of Medicin (6th ed.). Oxford: Oxford University Press. Retrieved from https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198746690.001.0001/ med-9780198746690-chapter-104 2020

4. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, Haagmans BL, Lauber C, Leontovich AM, Neuman BW, Penzar D, Perlman S, Poon LLM, Samborskiy DV, Sidorov IA, Sola I, Ziebuhr J. *The Species Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus: Classifying 2019-nCoV and Naming It SARS-CoV-2*. Nat Microbiol 2020; 5: 536-544.

5. Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H, Zhu J, Zhang Q, Wu J, Liu L. *Composition and Divergence of Coronavirus Spike Proteins and Host ACE2 Receptors Predict Potential Intermediate Hosts of SARS-CoV-2*. J Med Virol, 2020; doi: 10.1002/jmv.25726.

6. Steardo L, Steardo Jr L, Zorec R, Verkhratsky A. *Neuroinfection May Contribute to Pathophysiology and Clinical Manifestations of COVID-19*. Acta Physiol (Oxf) 2020; doi: 10.1111/apha.13473.

7. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, Sivertsson A, Kampf C, Sjöstedt E, Asplund A, Olsson I, Edlund K, Lundberg E, Navani S, Szigyarto CA, Odeberg J, Djureinovic D, Takanen JO, Hober S, Alm T, Edqvist PE, Berling H, Tegel H, Mulder J, Rockberg J, Nilsson P, Schwenk JM, Hamsten M, von Feilitzen K, Forsberg M, Persson L, Johansson F, Zwahlen M, von Heijne G, Nielsen J, Pontén F. *Proteomics. Tissue-based Map of the Human Proteome*. Science 2015; 23; 347(6220): 1260419.

8. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. *Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China*. JAMA Neurol 2020; doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.

9. Desforges M, Le Coupanec A, Brison É, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. *Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: Potential neurovirulent agents in humans*. Advances in Experimental Medicine and Biology 2014; 807: 75–96.

10. Xia H, Lazartigues E. *Angiotensin-converting enzyme 2: Central regulator for cardiovascular function*. Current Hypertension Reports 2010; https://doi.org/10.1007/s11906-010-0105-7.

11. Prabakaran P, Xiao X, Dimitrov DS. *A model of the ACE2 structure and function as a SARS-CoV receptor*. Biochem Biophys Res Commun 2004; 314: 235-241.

12. Kristensson K, Masocha W, Bentivoglio M. *Mechanisms of CNS Invasion and Damage by Parasites*. Handb Clin Neurol, 2013; 114: 11-22.

13. Sisó S, Jeffrey M, González L. *Sensory Circumventricular Organs in Health and Disease*. Acta Neuropathol 2010; 120: 689-705.

14. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. *SARS and MERS: Recent Insights Into Emerging Coronaviruses*. Nat Rev Microbiol 2016; 14: 523-34.

15. Lochhead JJ, Thorne RG. *Intranasal Delivery of Biologics to the Central Nervous System*. Adv Drug Deliv Rev 2012; 15: 614-28.

16. Driessen AK, Farrell MJ, Mazzone SB, McGovern AE. *Multiple Neural Circuits Mediating Airway Sensations: Recent Advances in the Neurobiology of the Urge-To-Cough*. Respir Physiol Neurobiol 2016; 226: 115-20.

17. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. *Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy*. Cureus 2020; https://doi.org/10.7759/cureus.7352.

18. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. *COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features*. Radiology 2020; https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187.

19. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L., *Liu C, Yang, C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses*. Brain, Behavior, and Immunity 2020; https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031.
20. Verkhratsky A, Rodríguez JJ, Steardo L. *Astrogliopathology: a central element of neuropsychiatric diseases?* Neuroscientist 2014; 20: 576-88.
21. Klein RS, Garber C, Funk KE, Salimi H, Soung A, Kanmogne M, Manivasagam S, Agner S, Cain M. *Neuroinflammation During RNA Viral Infections*. Annual Review of Immunology 2019; 37: 73–95.
22. Pedersen SF, Ho YC. *SARS-CoV-2: A Storm is Raging*. Journal of Clinical Investigation 2020; https://doi.org/10.1172/jci137647.
23. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, HLH Across Speciality Collaboration, UK. *COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression*. Lancet (London, England) 2020; 395: 1033–1034.
24. WHO: Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports 2020.
25. Taylor CT, Doherty G, Fallon PG, Cummins EP. *Hypoxia-dependent regulation of inflammatory pathways in immune cells*. The Journal of Clinical Investigation 2016; 126: 3716–3724.
26. Mukandala G, Tynan R, Lanigan S, O'Connor JJ. *The Effects of Hypoxia and Inflammation on Synaptic Signaling in the CNS*. Brain Sciences 2016; https://doi.org/10.3390/brainsci6010006.
27. Calcia MA, Bonsall DR, Bloomfield PS, Selvaraj S, Barichello T, Howes OD. *Stress and neuroinflammation: A systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness*. Psychopharmacology 2016; 233: 1637-50.
28. Grippo AJ, Scotti MAL. *Stress and Neuroinflammation*. Mod Trends Pharmacopsychiatry 2013; 28: 20–32.
29. Brown PJ, Roose SP, O'Boyle KR, Ciarleglio A, Maas B, Igwe KC, Chung S, Gomez S, Naqvi M, Brickman AM, Rutherford BR. *Frailty and its correlates in adults with late life depression*. Am J Geriatr Psychiatry 2020; 28: 145-154.
30. Reynolds 3rd CF, Lenze E, Mulsant BH. *Assessment and Treatment of Major Depression in Older Adults*. Handb Clin Neurol 2019; 167: 429-435.
31. Kok RM, Reynolds 3rd CF. *Management of Depression in Older Adults*. JAMA 2017; 317: 2114-2122.
32. Nettisa MA, Pariantea CM. *Is there neuroinflammation in depression? Understanding the link between the brain and the peripheral immune system in depression*. International Review of Neurobiology 2020; https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.12.004.
33. Thomas AJ, Davis S, Morris C, Jackson E, Harrison R, O'Brien JT. *Increase in interleukin-1b in late-life depression*. Am J Psychiatry 2005; 162: 175–177.
34. Alexopoulos GS, Morimoto SS. *The inflammation hypothesis in geriatric depression*. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26: 1109–1118.
35. Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, Khandaker GM, Pariante CM, Howes OD. *Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls*. Brain, Behav Immun 2020 https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.02.010.
36. Chamberlain SR, Cavanagh J, de Boer P, Mondelli V, Jones DNC, Drevets WC, Cowen PJ, Harrison NA, Pointon L, Pariante CM, Bullmore ET. *Treatment-resistant depression and peripheral C-reactive protein*. Br J Psychiatry 2019; 214: 11–19.
37. Hashmi AM, Aftab MA, Mazhar N, Umair M, Butt Z. *The Fiery Landscape of Depression: A Review of the Inflammatory Hypothesis*. Pak J Med Sci 2013; 29: 877-84.
38. Su LYO, Faluyi YT, Hong TD, Fryer EM, Gabel S, Hayes L, Soteriades S, Williams GB, Arnold R, Passamonti L, Vazquez Rodriguez P, Surendranathan A, Bevan-Jones RW, Coles J, Aigbirhio F, Rowe JB, O'Brien JT. *Neuroinflammatory and morphological changes in late-life depression: the NIMROD study*. Br J Psychiatry 2016; 209: 525–526.
39. Scuderi C, Bronzuoli MR, Facchinetti R, Pace L, Ferraro L, Broad KD, Serviddio G, Bellanti F, Palombelli G, Carpinelli G, Canese R, Gaetani S, Steardo L Jr, Steardo L, Cassano T. *Ultramicronized palmitoylethanolamide rescues learning and memory impairments in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease by exerting anti-inflammatory and neuroprotective effects*. Transl Psychiatry 2018; 31;8(1):32.
40. Bronzuoli MR, Facchinetti R, Steardo Jr L, Romano A, Stecca C, Passarella S, Steardo L, Cassano T, Scuderi C. *Palmitoylethanolamide Dampens Reactive Astrogliosis and Improves Neuronal Trophic Support in a Triple Transgenic Model of Alzheimer's Disease: In Vitro and In Vivo Evidence*. Oxid Med Cell Longev 2018;16: 4720532.
41. Yu HL, Deng XQ, Li YL, Li YC, Quan ZS, Sun XY. *N-palmitoylethanolamide, an Endocannabinoid, Exhibits Antidepressant Effects in the Forced Swim Test and the Tail Suspension Test in Mice*. Pharmacol Rep 2011; 63: 834-9.
42. Micale V, Di Marzo V, Sulcova A, Wotjak CT, Drago F. *Endocannabinoid System and Mood Disorders: Priming a Target for New Therapies*. Pharmacol Ther 2013; 138: 18-37.
43. Crupi R, Paterniti I, Ahmad A, Campolo M, Esposito E, Cuzzocrea S. *Effects of Palmitoylethanolamide and Luteolin in an Animal Model of Anxiety/Depression*. CNS Neurol Disord Drug Targets 2013; 12: 989-1001.
44. Kawamura N, Shinoda K, Sato H, Sasaki K, Suzuki M, Yamaki K, Fujimori T, Yamamoto H, Osei-Hyiaman D, Ohashi Y. *Plasma Metabolome Analysis of Patients With Major Depressive Disorder*. Psychiatry Clin Neurosci 2018; 72: 349-361.
45. De Gregorio D, Manchia M, Carpiniello B, Valtorta F, Nobile M, Gobbi G, Comai S. *Role of Palmitoylethanolamide (PEA) in Depression: Translational Evidence*. J Affect Disord 2019; 1; 255: S0165-0327(18)31599-4.
46. Godlewski G, Offertáler L, Wagner JA, Kunos G. *Receptors for acylethanolamides-GPR55 and GPR119*. Prostaglandins Other Lipid Mediat 2009; 89:105–111.
47. Bougarne N, Weyers B, Desmet SJ, Deckers J, Ray DW, Staels B, De Bosscher K. *Molecular Actions of PPARa in Lipid Metabolism and Inflammation*. Endocrine Reviews 2018; 39: 760 – 802.
48. Scuderi C, Steardo L. *Neuroglial roots of neurodegenerative diseases: therapeutic potential of palmitoylethanolamide in models of Alzheimer's disease*. CNS Neurol Disord Drug Targets 2013; 12: 62-9.
49. Scuderi C, Stecca C, Valenza M, Ratano P, Bronzuoli MR, Bartoli S, Steardo L, Pompili E, Fumagalli L, Campolongo P, Steardo L. *Palmitoylethanolamide Controls Reactive Gliosis and Exerts Neuroprotective Functions in a Rat Model of Alzheimer's Disease*. Cell Death Dis 2014; 11; 5(9): e1419.
50. Wójtowicz S, Strosznajder AK, Jeżyna M, Strosznajder JB. *The Novel Role of PPAR Alpha in the Brain: Promising Target in Therapy of Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Disorders*. Neurochemical Research 2020; 45: 972–988.
51. Locci A, Pinna G. *Stimulation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-a by N-Palmitoylethanolamine Engages Allopregnanolone Biosynthesis to Modulate Emotional Behavior*. Biological Psychiatry 2019; 85: 1036–1045.
52. Tufano M, Pinna G. *Is There a Future for PPARs in the Treatment of Neuropsychiatric Disorders? Molecules 2020; 25(5): E1062*.
53. Kim JE, Heo JH, Kim HO, Song SH, Park SS, Park TH, Ahn JY, Kim MK, Choi JP. *Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome*. J Clin Neurol 2017; 13; 227–233.

Trattamento dell'epilessia

Disponibile una nuova formulazione di **perampanel** in **sospensione orale**

● **Pensare e realizzare soluzioni terapeutiche innovative che possano migliorare la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie e aumentare i benefici che l'assistenza sanitaria fornisce: è questa la mission di Eisai**, un'azienda nella cui visione globale da oltre 80 anni, paziente e caregivers rappresentano un continuum.

Un'ulteriore e concreta dimostrazione di questo impegno è testimoniata dalla recente introduzione di una nuova formulazione di perampanel in sospensione orale che va così ad affiancare le "tradizionali" compresse. Ricordiamo che **perampanel è una molecola ad ampio spettro di efficacia**, ed è indicato come trattamento aggiuntivo di **crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria**, in pazienti adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età affetti da epilessia e nel trattamento aggiuntivo di crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, in pazienti adulti e adolescenti dai 12 anni di età affetti da epilessia generalizzata idiopatica. **La nuova formulazione è stata sviluppata nell'ottica di ampliare la possibilità di scelta terapeutica per il paziente ed il medico**. Uno dei vantaggi della nuova formulazione è quello di poter migliorare l'aderenza, nella gestione della terapia antiepilettica. La sospensione orale di perampanel va incontro anche ai molti pazienti, soprattutto anziani e pediatrici, che **presentano difficoltà di deglutizione, una complicanza che può determinare un'aderenza subottimale**. Quindi la disponibilità di una formulazione alternativa bioequivalente, in grado di mantenere sul lungo periodo lo stesso profilo di efficacia e sicurezza della formulazione tradizionale, potrebbe rappresentare una r**isposta concreta per migliorare l'aderenza al trattamento e anche la qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari**.

La nuova formulazione di perampanel disponibile in sospensione da 0,5 mg/ml, è indicata nei pazienti a partire dai 12 anni di età e prevede una somministrazione giornaliera, prima di coricarsi.

Il flacone da 340 ml è dotato di un adattatore e di 2 siringhe graduate che permettono di misurare con facilità la dose corretta di farmaco da somministrare. Dopo l'apertura il flacone deve essere utilizzato entro 90 giorni.

Parkininax®: un promettente mix sinergico per contrastare lo **stress ossidativo** e favorire l'**ambiente dopaminergico** nella **malattia di Parkinson**

Lo stress ossidativo ha un ruolo primario in numerose patologie neurodegenerative correlate all'invecchiamento, tra cui la malattia di Parkinson (MP). Il meccanismo della MP è complesso e multifattoriale: alla base vi è la perdita di dopamina a livello cerebrale e un aumento della produzione mitocondriale di radicali liberi dell'ossigeno.

Negli ultimi anni si è sviluppato un filone di ricerca volto a esplorare le potenziali proprietà antiossidanti e antinfiammatorie di alcuni composti di derivazione vegetale, e i loro effetti neuroprotettivi (Tabatabaei-Malazy O et al. Diabetes Metab Disord 2015; Srivastav S et al. Biomed Pharmacother 2017). Di particolare interesse sono gli **estratti di *Vicia faba* (la comune fava, fonte naturale di L-dopa)**, di ***Uncaria rhyncophylla***, usata nella medicina tradizionale cinese che già alcuni anni fa aveva mostrato un effetto neuroprotettivo in pazienti con MP, e ***Glycyrrhiza glabra* (liquirizia), ricca in polifenoli** (Apaydin H et al. Mov Disord 2000; Petramfar P et al. J Ethnophamacol 2020; Shim J et al. J Ethnopahramcol 2009). Per chiarire meglio il ruolo di questi estratti è stato condotto uno studio (Orlando G et al. Antioxidants, 2019) su un modello sperimentale di neurotossicità in neuroni di ratto HypoE22 e campioni di striato stimolati con 6-idrossidopamina; quest'ultima è un noto promotore dei processi di degenerazione cellulare. Gli effetti sono stati valutati analizzando biomarker specifici di citotossicità e di stress ossidativo/nitosattivo, quali lattato deidrogenasi (LDH), nitriti e 8-iso-prostaglandina F2alfa sia dopo somministrazione dei singoli estratti che dell'associazione (*V. faba*/*G. glabra*/*U. rhyncophylla*; **Parkininax®**, Cristalfarma). Per completare l'analisi è stata valutata anche la velocità di turnover della dopamina. **I risultati hanno mostrato una maggiore efficacia dell'associazione rispetto ai singoli fitoestratti nel contrastare l'upregulation della LDH e dei nitriti e nel ridurre il turnover di dopamina a livello dello striato.** Si evidenzia dunque un'azione sinergica dei tre fitoestratti che costituisce il razionale per il suo impiego al fine di potenziare gli effetti dei singoli componenti. **Parkininax®** è il costituente principale di **parson®** (Cristalfarma), un integratore alimentare contenente anche vitamina C ed E, indicato per favorire il benessere mentale e le funzionalità del sistema nervoso.

Parkinson Italia ONLUS è la Confederazione di
28 Associazioni di volontariato, indipendenti, che coinvolgono
oltre diecimila persone con Parkinson, familiari e caregiver:

A.I.G.P. Ass. Italiana Giovani Parkinsoniani - APM Parkinson Lombardia
As.P.I. Ass. Parkinson Insubria Cassano M (VA)
Ass. Altoatesina per Parkinson e malattie affini
Ass. Azione Parkinson Grosseto - Ass. Ligure Parkinson
Ass. malattia di Parkinson e disordini del movimento Padimo, Padova
Ass. Parkinsoniani Arona (NO) - Ass. Parkinsoniani Nuoro
Ass. Parkinson Marche - Ass. Parkinson Modena
Ass. Parkinson "Rino Gangemi", Delebio (SO) - Ass. Parkinson Trento
Ass. Pavese Parkinsoniani - Ass. Ravenna Parkinson
Ass. Signora Parkinson, Mantova - Ass. Vicentina Malattia di Parkinson
Azione Parkinson Lazio - Azione Parkinson Sicilia
Fondazione "Antonietta Cirino" Progetto Parkinson Avellino
GPC Gruppo Parkinson Carpi (MO) - Gruppo Parkinson di Reggio Emilia
Parkinsoniani Associati Mestre Venezia e provincia
Tartaruga Ass. cremonese Parkinson e disturbi del movimento
Unione Parkinsoniani, Parma - Unione Parkinsoniani Verona

La missione di Parkinson Italia è tutelare i diritti delle persone con Parkinson, dei familiari, dei caregiver e perseguire la loro migliore qualità della vita, sostenendo l'opera delle Associazioni confederate con informazioni, risorse, servizi.

Le persone con Parkinson hanno diritto di stare bene
e la società ha bisogno che stiano bene.

il tuo 5xmille alla

Confederazione
Parkinson
Italia

affrontiamolo insieme.

Membro italiano
EPDA
European Parkinson's Desease Association

il mio 5xmille alla
Confederazione Parkinson Italia
affrontiamolo insieme.
codice fiscale
96391930581

il mio 5xmille alla
Confederazione Parkinson Italia
affrontiamolo insieme.
codice fiscale
96391930581

il mio 5xmille alla
Confederazione Parkinson Italia
affrontiamolo insieme.
codice fiscale
96391930581

il mio 5xmille alla
Confederazione Parkinson Italia
affrontiamolo insieme.
codice fiscale
96391930581

il mio 5xmille alla
Confederazione Parkinson Italia
affrontiamolo insieme.
codice fiscale
96391930581

MP 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

Carta di credito
Collegandosi al sito
www.medicoepaziente.it
oppure
www.neurologiaitaliana.it

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