la NEUROLOGIA italiana

ANNO XIX ~ NUMERO 2.2023

Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

MIELITI VIRALI

Inquadramento clinico-diagnostico e indicazioni di terapia

DISTURBI COGNITIVI POST-OPERATORI

Patogenesi e valutazione clinica

CONGRESSO NAZIONALE LIMPE-DISMOV ETS 2023

I disturbi neurologici funzionali

medico e paziente

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

SIRIO 25 mg + 100 mg & SIRIO 12.5 mg + 125 mg: Classe A -
Astuccio di 60 compresse effervescenti: Prezzo al pubblico: 19,71 €*
REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO: Spec.
Medicinale da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
* prezzo comprensivo di una riduzione di legge

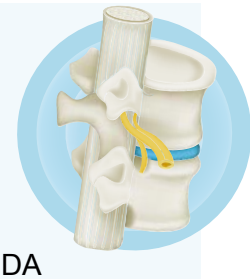
cod. 0500012055 Depositato presso AIFA in data 01/02/2023

JUMEX 10 mg; Classe A- Astuccio di 25 compresse da 10 mg;
Prezzo al Pubblico: € 15,99
REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO: Spec.
medicinale da vendersi su presentazione di ricetta medica ripetibile.

Per visualizzare gli RCP inquadrare i rispettivi QR Code

Certified B Corporation

CONTENUTI



5 SYNOPSIS MIELITI VIRALI

POLIOMIELITE,
PARALISI FLACCIDA
ACUTA E MIELITE FLACCIDA
ACUTA: ANNO DOMINI MMXXIII
Salvatore Monaco

8 SINDROMI CLINICHE E AGENTI PATOGENI

Le mieliti virali rappresentano una delle cause più importanti di disabilità e morte. Il loro riconoscimento in ambito clinico è fondamentale
Salvatore Monaco, Matteo Tagliapietra

14 L'IMAGING DIAGNOSTICO

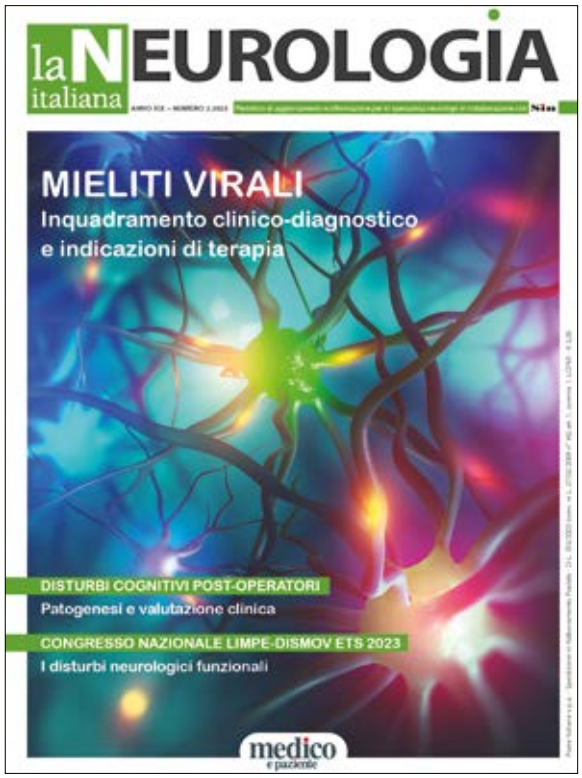
La risonanza magnetica è l'indagine strumentale che si rivela di maggiore utilità nella diagnosi delle mieliti virali
Franco Alessandrini

17 LA DIAGNOSI LABORATORISTICA

L'analisi biochimica, immunologica e molecolare del liquido cefalorachidiano è parte integrante del percorso diagnostico
Erica Diani

20 LA TERAPIA

Il trattamento in genere si basa sulla somministrazione di agenti antivirali eventualmente in associazione con steroidi
Paola Bini, Enrico Marchioni



24 I DISTURBI COGNITIVI POST-OPERATORI

Inquadramento clinico
Le disfunzioni cognitive post-operatorie sono anomalie cognitive che possono persistere a distanza di un anno o più dall'intervento chirurgico
Serena Oliveri, Tommaso Bocci, Chiara Rosci, Elisabetta Groppo, Alberto Priori

RUBRICHE

32 News dai Congressi

Congresso nazionale
LIMPE-DISMOV ETS
4-6 maggio 2023, Padova
I DISTURBI NEUROLOGICI FUNZIONALI
Condizioni eterogenee con un elevato impatto socio-assistenziale
Cesare Peccarisi

36 News dalla Letteratura

la NEUROLOGIA italiana
ANNO XIX – NUMERO 2.2023 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

Anno XIX - n. 2 - 2023

MeP 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, Cesare Peccarisi

SEGRETERIA DI REDAZIONE Concetta Accarrino

ART DIRECTOR Elda Di Nanno

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO
Franco Alessandrini, Paola Bini, Tommaso Bocci, Erica Diani, Elisabetta Groppo, Enrico Marchioni, Salvatore Monaco, Serena Oliveri, Alberto Priori, Chiara Rosci, Matteo Tagliapietra

CREDITI FOTOGRAFICI: Freepik.com - 123RF.com

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* - 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**
- Collegandosi al sito **mep-edizioni.it**

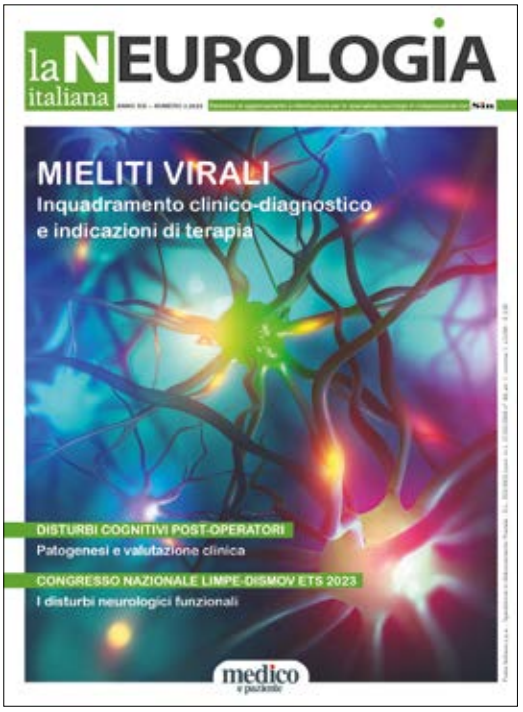
Numeri arretrati € 6,00

MODALITÀ DI PAGAMENTO

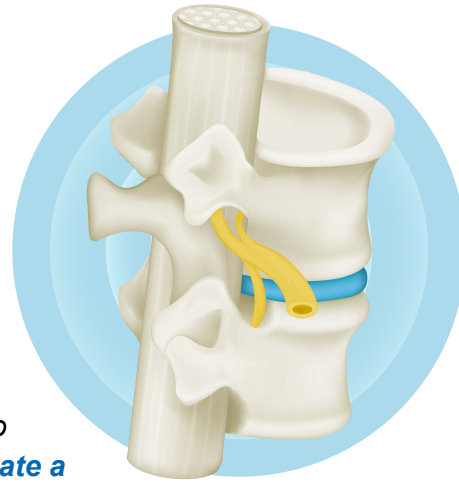
1. Bollettino di ccp
n. 94697885 intestato a:
M e P Edizioni Medico e Paziente srl
Via Dezza, 45 - 20144 Milano
Si prega di scrivere i dati e l'indirizzo in stampatello

2. Bonifico bancario:
Beneficiario: M e P Edizioni
IBAN: IT 41 V 05034 01691000000023440
Specificare nella causale l'indirizzo a cui inviare la rivista

3. Carta di credito
Collegandosi al sito
mep-edizioni.it



Poliomielite, paralisi flaccida acuta e mielite flaccida acuta: anno Domini MMXXIII



Le mielopatie infettive acute, o mieliti, comprendono un gruppo clinicamente eterogeneo di patologie infiammatorie, prevalentemente intrinseche del midollo spinale e sono caratterizzate da variabilità nella distribuzione regionale delle lesioni a carico dei tratti/segmenti spinali e della superficie assiale coinvolta. Tale variabilità si traduce in quadri clinici, spesso drammatici e rapidamente evolutivi, che combinano sintomi e segni motori, sensitivi e autonomici. ***Nelle mieliti correlate a infezioni virali il danno midollare può essere legato a neuroinvasione patogenica diretta, risposta infiammatoria secondaria, oppure a meccanismi immunitari parainfettivi, quali attivazione linfocitaria da citochine, "epitope spreading" e mimetismo molecolare.*** *Per alcuni virus sono stati ipotizzati processi infiammatori conseguenti a neuroinvasione, ma persistenti dopo eradicazione del patogeno, come comprovato dalla mancata rilevabilità di sequenze genomiche.*
Gli herpesvirus, virus a DNA a doppia elica, sono causa relativamente frequente di mielite sporadica e producono un danno lesionale di natura infiammatoria e infettiva. L'interessamento midollare può occorrere in corso di infezione primaria, o dopo riattivazione della replicazione di virus latenti nei neuroni sensitivi dei gangli delle radici dorsali (herpes simplex tipo 1 e 2, varicella-zoster) e nelle cellule immunitarie (Epstein-Barr virus, citomegalovirus). Il pronto riconoscimento delle mieliti da herpesvirus umani è importante e vitale per la prognosi, dal momento che l'instaurazione tempestiva di terapia con antivirali (aciclovir, ganciclovir, o foscarnet) e steroidi ad alte dosi può risultare efficace in molti casi.
Di importante rilevanza storica e attualmente epidemiologica sono le forme di mieliti in soggetti di età infantile, tipicamente associate a prodromi febbrili, in corso di forme epidemiche da enterovirus a trasmissione respiratoria o orofecale.
Negli anni 40 e 50 del secolo scorso, la poliomielite ha causato focolai pandemici di forme paralitiche di malattia in circa lo 0,5 % dei soggetti infetti, con un picco, registrato nel 1952, di circa 58.000 casi negli USA. L'impatto drammatico della poliomielite nella vita di generazioni di bambini si coglie efficacemente nelle parole di Mark Sauer, un sopravvissuto alla malattia: ***"It was the robber of hope for a generation, several generations of children. There were diseases … that were more devastating,***

affecting more children, more deadly than polio. But polio left kids crippled, and that was an image that this big strong postwar country simply couldn't abide. We had children lining up in wheelchairs, in iron lungs, whose very vitality [was drained] and everyone's hope for their future was …[shaken] right at the most critical time in their childhoods" (*). *Grazie al prezioso lavoro di Jonas Salk e Albert Sabin, e all'avvio delle vaccinazioni nel 1955 e nel 1962, la poliomielite da poliovirus selvaggio è stata eliminata in quasi tutti i paesi del mondo.*

Tuttavia, cluster di mielite anteriore acuta, definita mielite flaccida acuta (AFM, acute flaccid myelitis) sono stati registrati negli ultimi anni in pazienti pediatrici e giovani adulti, in corso di focolai epidemici di malattie respiratorie causate da enterovirus EV-D68 e EV-A71; quest'ultimo spesso associato a malattia di mani-piedi-bocca. La patogenesi di queste forme di AFM rimane ancora da chiarire a causa del mancato rilevamento virale, mediante "polymerase chain reaction" (PCR) o sequenziamento metagenomico, nei campioni biologici di molti pazienti. Queste caratteristiche suggerirebbero un ruolo importante dell'infiammazione secondaria all'insulto virale in un contesto di rapida clearance del virus.

Solamente la sorveglianza attiva della AFM, la ricerca sull'etiologia della malattia, compresi virus e fattori dell'ospite, e lo sviluppo di vaccini, possono evitare il ripetersi di una storia già vissuta nel secolo scorso.

**Nina Gilden Seavey, Jane S. Smith, and Paul Wagner, A Paralyzing Fear: The Triumph Over Polio in America (New York: TV Books, 1998), 16.*

Salvatore Monaco
Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università degli Studi di Verona,
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Con il tuo 5x1000 alla Confederazione Parkinson Italia, promuovi la conoscenza della malattia e diffondi le pratiche per contrastarla. Migliori la vita di chi ne soffre e di chi si prende cura di loro. Difendi i diritti dei malati e combatti la disinformazione. E scoprirai storie che ti accenderanno un sorriso e una speranza. Tutto, senza spendere nulla.

Scrivi il **C.F. 96391930581** sulla tua dichiarazione.

parkinson-italia.it

Confederazione Parkinson Italia

affrontiamolo insieme

IN BREVE
Il termine mielite racchiude differenti forme di mielopatie non compressive che sono caratterizzate da infiammazione secondaria a cause infettive, parainfettive, post-infettive e non infettive.
Gli agenti patogeni coinvolti comprendono virus, batteri, funghi e parassiti. Le caratteristiche cliniche delle mieliti virali variano in base ai fattori specifici dell'ospite, decorso e progressione dei sintomi, sindrome midollare, sede e area della patologia spinale

GLI AUTORI

Salvatore Monaco, Matteo Tagliapietra

Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università degli Studi di Verona, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Mieliti virali

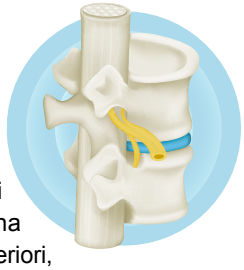
SINDROMI CLINICHE E AGENTI PATOGENI

Le patologie che colpiscono il midollo spinale sono spesso devastanti e causano deficit neurologici permanenti, ridotta ripresa funzionale e complicanze disadattive con spasticità e spasmi dolorosi. Nonostante la presenza di cellule staminali residenti, il midollo spinale è considerato un tessuto non rigenerativo, dotato di scarsa plasticità e con limitata capacità riparativa endogena. Nell'ultima decade, le malattie infettive del midollo spinale hanno ricevuto una particolare attenzione in seguito al rilievo di focolai di "sindromi simil-poliomielite" in popolazioni pediatriche con paralisi flaccida acuta (AFP, acute flaccid paralysis) secondaria a lesione del motoneurone inferiore (1, 2). Oltre alle sindromi midollari (mieliti trasverse/anteriori, malattie delle cellule delle corna anteriori), le cause di AFP includono neuropatie periferiche (sindrome di Guillain-Barré, neuropatia porfirica, neuroborreliosi, "critical illness polyneuropathy"), malattie muscolari e patologie della giunzione neuromuscolare. In Italia, nell'ambito dell'obiettivo di eradicazione mondiale della poliomielite, l'AFP è oggetto di sorveglianza attiva dal 1996 con obbligo di notifica nei casi di AFP in soggetti con età inferiore ai 15 anni e di sospetta poliomielite nei pazienti di tutte le età. Tuttavia, per vari motivi, nella pratica clinica i poliovirus vengono raramente considerati nella diagnosi differenziale delle AFP. Dati epidemiologici recenti indicano che, nonostante l'eradicazione in quasi tutti i paesi del mondo della poliomielite da poliovirus selvaggio, sono stati registrati focolai di poliomielite da forme mutate del virus vivo attenuato di tipo 2, presente nel vaccino orale di Sabin (poliovirus di tipo 2 vaccino-derivati). Secondo Mark Pallansch, tali cluster, registrati negli USA, UK e Israele, dimostrano che "noi abbiamo eliminato la malattia da poliovirus selvaggio, ma non tutte le malattie da poliovirus" (3).
Sindromi simili alla poliomielite dal punto di vista clinico, epidemiologico e neuropatologico, con infiammazione elettiva dei motoneuroni delle corna anteriori, sono state da tempo riconosciute in associazione a forme endemiche ed epidemiche da enterovirus non-polio a trasmissione respiratoria e orofecale. Per tali condizioni è stata fortemente raccomandata la definizione di mielite flaccida acuta (AFM, acute flaccid myelitis) dal CDC USA (4). I primi cluster di malattia sono occorsi nel 2012 in California (1), e nel 2014 si è verificata un'impennata nel Colorado (5), in corso di forme epidemiche di infezione respiratoria da enterovirus D68 (EV-D68). Successivi clusters con incidenza biennale sono occorsi negli USA per un totale di >600 casi di AFM in 48 Stati al 2020, anno nel quale è stato interrotto il trend biennale, quale probabile effetto delle misure di protezione individuale e distanziamento sociale instaurate per il controllo della pandemia da SARS-CoV-2 (6). Un altro agente virale responsabile di focolai di AFM, prevalentemente nelle regioni asiatiche del Pacifico nel 1998 e nel Colorado nel 2018 (7, 8), è l'enterovirus A71 (EV-A71), uno dei patogeni associati a forme epidemiche di malattia di "mani-piedi-bocca". A livello mondiale, Italia ed Europa incluse, sono stati segnalati vari casi di AFM attribuibili a enterovirus non-polio e recentemente sono state poste in atto misure di sorveglianza e notifica con raccomandazioni riguardo i campioni biologici da esaminare precocemente per una diagnosi molecolare (9). Oltre a queste forme rilevate in corso di malattie febbrili virali con sintomi respiratori o gastrointestinali, diversi virus possono essere responsabili di forme sporadiche di AFM, e di altre forme di mieliti con pattern di presentazione clinica diversa.

CENNI DI ANATOMIA

Il midollo spinale è una struttura nervosa di forma cilindrica leggermente appiattita, con diametro trasverso medio compreso tra 8 e 13 mm, variabilità legata a marcate

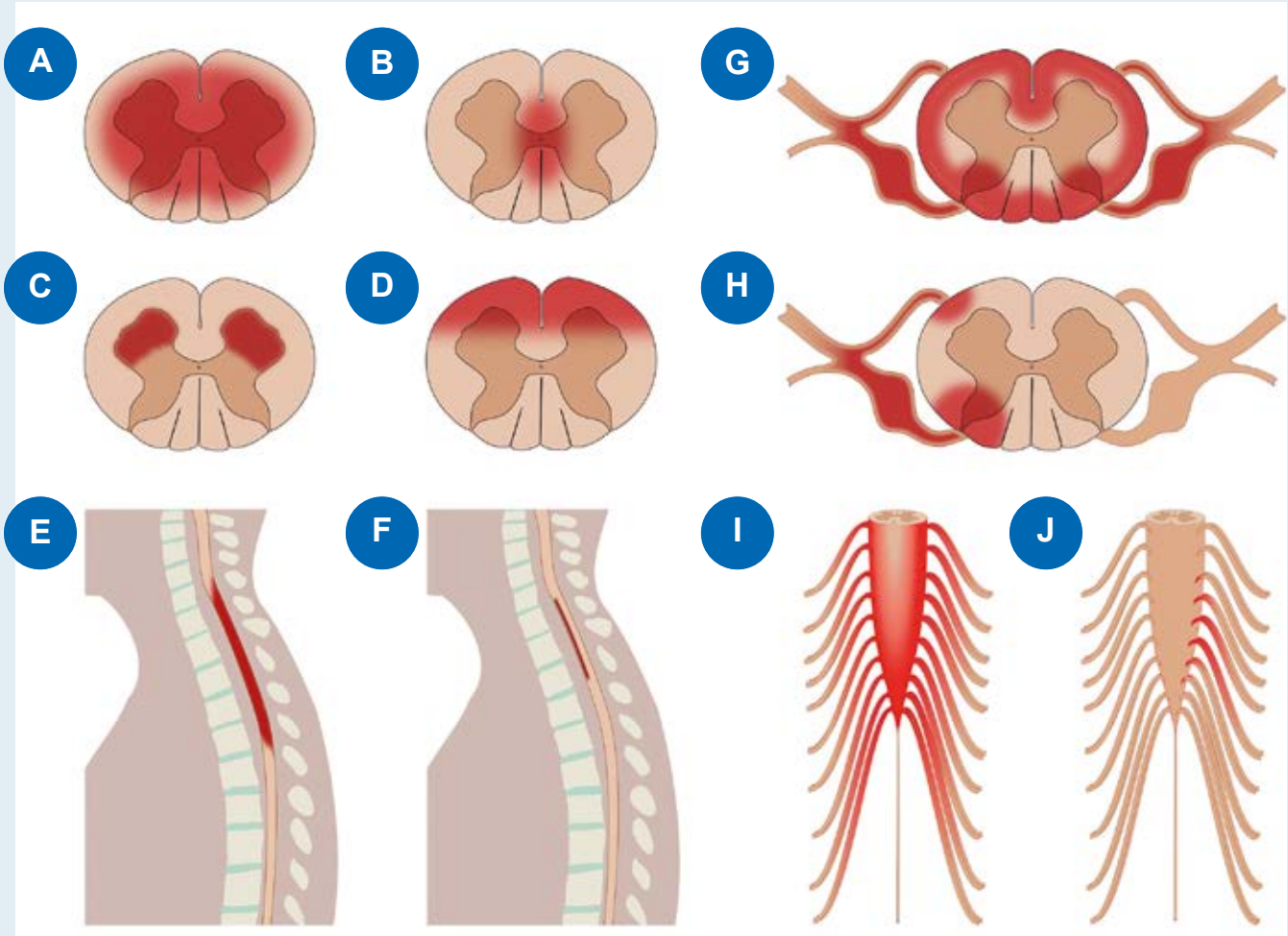
differenze tra i diversi tratti (cervicale, toracico, lombare e sacrale, o cono midollare) ed anche tra i singoli segmenti spinali. Il midollo spinale, avvolto da leptomeningi e dura madre, si estende all'interno del canale vertebrale dal margine superiore del corpo vertebrale di C1, in continuità con il bulbo o midollo allungato, e termina a livello di metà corpo di L2 affusolandosi nel cono midollare, ultimo tratto rivestito dalla pia madre, per una lunghezza totale di 45 cm circa. Dall'apice del cono origina il filum terminale, una struttura fibrovascolare che ancora il midollo al periostio coccigeo. Le ultime radici nervose da L2 a S5 assieme al nervo coccigeo, collettivamente denominati cauda equina, sono immerse nello spazio liquorale delimitato solamente dall'aracnoide, la quale si estende assieme alla dura madre fino al segmento vertebrale S2.



In sezione trasversale il midollo spinale appare costituito da una zona centrale di sostanza grigia, a forma di farfalla o di H, costituita da nuclei motori nelle corna anteriori, nuclei sensitivi nelle corna posteriori, e motoneuroni autonomici pregangliari nelle corna laterali dei segmenti compresi da T1 a L2. Nei mielomeri compresi tra S2 e S4 è presente una colonna di neuroni parasimpatici visceromotori, e a livello di S1-S3 è localizzato il nucleo di Onuf che contiene motoneuroni per l'innervazione dei muscoli del piano pelvico.

La sostanza bianca avvolge la sostanza grigia ed è organizzata nei cordoni anteriori, laterali e posteriori, costituiti da

FIGURA 1 Coinvolgimento topografico assiale e sagittale nelle sindromi mielitiche acute



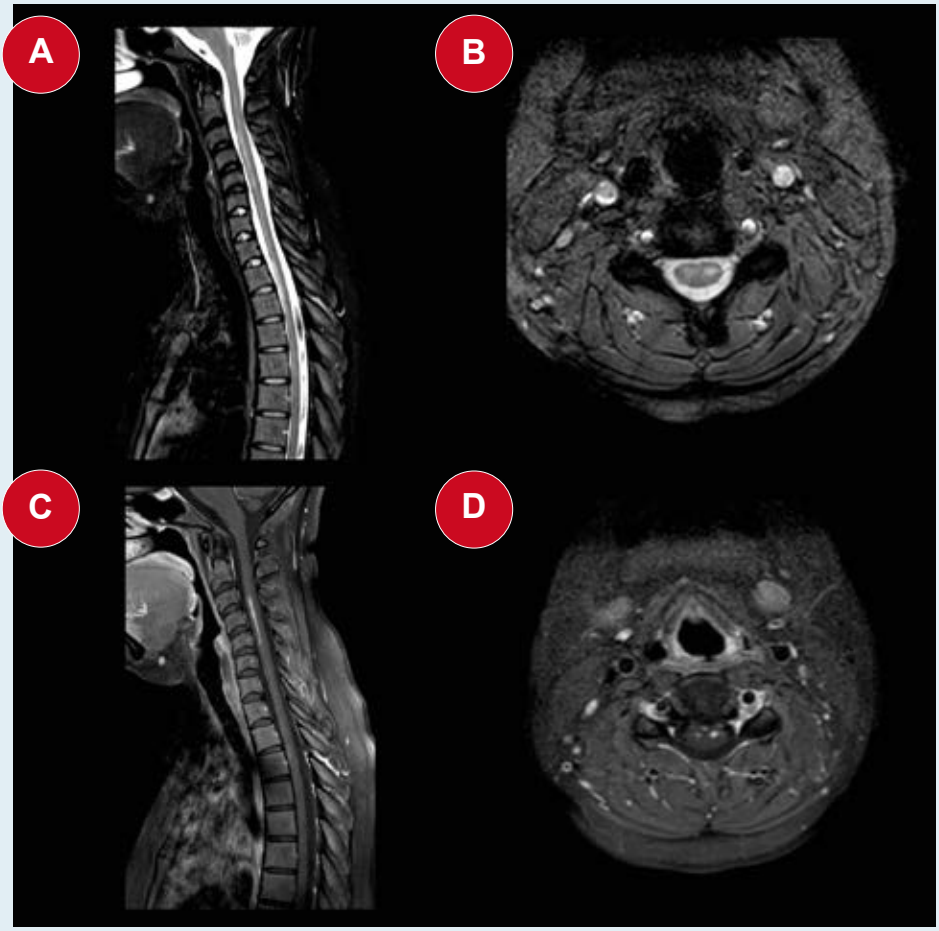
Lesione della sostanzia bianca e grigia che risulta estesa nella mielite trasversa completa **(A)**; sindrome centromidollare **(B)**; nelle sindromi anteriori, il coinvolgimento è limitato alla sostanza grigia nella sindrome delle corna anteriori **(C)**, oppure esteso anche alla sostanza bianca nella sindrome midollare anteriore **(D)**; nelle sequenze sagittali le mieliti vengono classificate come longitudinalmente estese se >di 3 segmenti vertebrali **(E)** o corte **(F)** se <di 3 segmenti; sindrome mieloradicolare estesa **(G, I)** o segmentale **(H, J)**.

numerosi fasci di fibre ascendenti sensitive e discendenti motorie piramidali, extrapiramidali e autonomiche (10).

MIELITE

Il termine mielite si riferisce a forme di mielopatie non compressive caratterizzate da infiammazione secondaria a cause infettive, parainfettive, post-infettive e non infettive. Da un punto di vista neuropatologico, viene definita poliomielite (da polios, grigio, e myelos, midollo) l'infiammazione della sostanza grigia midollare e leucomielite quella della sostanza bianca. Tuttavia, da un punto di vista storico, la presenza di poliomielite anteriore a carico dei motoneuroni spinali in pazienti con paralisi infantile e la successiva denominazione di poliovirus dell'agente infettante, hanno contribuito a dare significato di poliomielite alla malattia causata da poliovirus. I patogeni associati a mielite comprendono virus, batteri, funghi e parassiti. Gli agenti virali sono responsabili di forme sporadiche o epidemiche di mielite isolata, mieloradicolite ed encefalomielite.
Il termine mielite trasversa, usato per la prima volta da Suchett-Kaye nel 1948 (10), definisce un gruppo eterogeneo di patologie infiammatorie del midollo spinale, prevalentemente di tipo autoimmune o infettivo, clinicamente caratterizzate da disfunzione spinale con segni e sintomi attribuibili a lesione di una parte limitata della superficie trasversale midollare, prevalentemente della sostanza bianca (mielite trasversa parziale), oppure ad interessamento di più di 2/3 dell'intera superficie assiale nella mielite trasversa completa **(FIGURA 1A)**. Quest'ultima forma è caratterizzata da deficit sensitivo-motorio bilaterale, livello sensitivo ben definito al tronco, disautonomia con incontinenza/ritenzione urinaria, stipsi/incontinenza fecale e disturbi della sfera sessuale. Il livello sensitivo di solito corrisponde al tratto/segmento spinale colpito, anche se un falso livello toracico, ben distante dal segmento interessato, è stato spesso riportato in lesioni cervicali e del tronco. In fase acuta l'interruzione bilaterale dei fasci ascendenti e discendenti si manifesta con paraparesi/quadriparesi, areflessia, ipotonia, disautonomia, dolore a distribuzione dermatomerica o radicolare, associato a deficit della sensibilità profonda/termodolorifica dal livello interessato alle estremità distali. All'evoluzione si instaura

FIGURA 2 Mielite flaccida acuta in paziente di 24 anni



Alla RMN midollare, nelle sequenze Short Tau Inversion Recovery (STIR), si apprezzano lesioni longitudinalmente estese nelle sezioni sagittali **(A)**, con consensuale avida presa di contrasto **(C)**; nelle sezioni assiali è evidente un coinvolgimento asimmetrico delle corna anteriori sia nelle sequenze STIR **(B)** che post-contrastografiche **(D)**.

un quadro con spasticità tonica (statica) o fasica (dinamica) e spasmi parossistici muscolari. In base alle caratteristiche radiologiche osservabili alla RMN nelle sequenze T2 sagittali, le mieliti trasverse possono essere classificate in forme estese longitudinalmente (>3 segmenti vertebrali, **FIGURA 1E)** e forme corte (<3 segmenti vertebrali, **FIGURA 1F**), dato che è molto utile per la diagnosi differenziale. Nell'ambito delle mieliti virali ad esordio acuto, le forme estese in lunghezza sono spesso associate a infezione da herpesvirus e da agenti responsabili della sindrome delle corna anteriori.

PRESENTAZIONE CLINICA DELLE MIELITI VIRALI

Sindrome centromidollare

La sindrome centromidollare di solito è causata da una lesione traumatica del midollo cervicale da iperestensione forzata del collo in soggetti con presistente ipertrofia legamentosa e osteofitosi della colonna cervicale. Il pattern è caratterizzato da deficit di forza prevalente agli arti superiori e in particolare alle mani, mentre si assiste a dissociazione sensitiva con deficit sospeso al tronco e agli arti della termodolorifica. Lesioni centrali di piccole dimensioni causano solamente deficit sensitivo confinato a livello della lesione per interessamento delle fibre spinotalamiche decussanti; sono possibili anche alterazioni autonomiche sfinteriche e disfunzione sessuale con priapismo **(FIGURA 1B)**.
Il virus di Epstein-Barr (EBV) è causa di infezione linfocitaria accompagnata da febbre, linfoadenopatia, faringite, splenomegalia, con insorgenza in età infantile o giovane adulta. Dopo la fase acuta, l'EBV rimane latente nei linfociti e può riattivarsi in contesti di immunocompromissione. Il coinvolgimento del midollo di solito avviene in overlap con encefalomielite, meningite e radicolopatie (12). La maggior parte dei casi di mielite si presentano durante l'infezione acuta, e in altri casi dopo riattivazione. Il quadro tipico è quello di pattern centromidollare esteso longitudinalmente, in presenza di edema, con o senza presa di contrasto alla RMN, in associazione a paralisi spastica, ritenzione urinaria, livello sensitivo (13). All'esame del liquor si riscontra pleiocitosi mononucleare, aumento delle proteine e glicorrachia nella norma. I test molecolari mediante PCR per EBV DNA devono essere combinati con i test anticorpali sia nel liquor che nel siero e interpretati con cautela (IgM non sempre diagnostiche per infezione primaria, EBV DNA nel liquor supportivo, tuttavia marcatore di linfoma in AIDS).

Sindrome midollare anteriore

La sindrome midollare anteriore è caratterizzata da paralisi e da anestesia termodolorifica sotto il livello della lesione, con preservazione della sensibilità tattile, propriocettiva e vibratoria. Disfunzione sessuale e perdita della continenza urinaria e fecale sono presenti nei casi in cui la lesione coinvolge i neuroni simpatici prengangliari a livello toraco-lombare. Sebbene di solito causata da eventi ischemici nel territorio dell'arteria spinale anteriore, la sindrome midollare anteriore può essere riscontrata in alcune mieliti virali **(FIGURA 1D)**.
Il virus varicella-zoster (VZV) è una delle cause più frequenti di mielite infettiva e causa infiammazione e vasculite a carico dei gangli delle radici dorsali (GRD), radici motorie e sensitive, corna posteriori e meningi (Figure 1G, 1H). Il VZV è latente nei neuroni pseudounipolari dei GRD, e dopo riattivazione e trasporto anterogrado nei rami sensitivi periferici può causare eruzione vescicolare dermatomerica, o zoster (14). Similmente, la diffusione attraverso i rami centrali che proiettano alle corna dorsali può causare mielite segmentale, multisegmentale o estesa longitudinalmente. Lo zoster cervicale è associato a paresi brachiale mono- o bilaterale asimmetrica o meno frequentemente a paralisi diaframmatica (15), mentre lo zoster toracico è caratterizzato da interessamento ipsilaterale delle corna e colonne dorsali o da lesioni centromidollari. Lo zoster lombosacrale è accompagnato da paresi asimmetrica degli arti inferiori, disfunzione vescicale e rettale, deficit della sensibilità termodolorifica ad esordio subacuto. La mielite da VZV può presentarsi in assenza di rash (zoster sine herpete). Alla RMN midollare si osservano lesioni iperintense a carico delle corna/colonne dorsali del midollo toracico (16), meno frequentemente centromidollari o espansive in lunghezza, e alterazioni radicolari. L'esame del LCS evidenzia pleiocitosi linfocitaria, eventuale positività per VZV DNA alla PCR e sintesi intratecale di IgG anti-VZV.

Sindrome delle corna anteriori

Sindrome caratterizzata da areflessia, paralisi e flaccidità muscolare da lesione del secondo neurone di moto, con risparmio delle modalità sensitive. La sindrome delle corna anteriori rappresenta una delle cause principali della AFP, sindrome definita clinicamente da esordio acuto e rapida progressione di debolezza muscolare con possibile interessamento dei muscoli della respirazione e della deglutizione e progressione all'acme della gravità entro pochi giorni.
La AFM, sottotipo della AFP, è clinicamente caratterizzata da deficit stenico acuto a braccio o gamba con flaccidità, perdita dei riflessi, spesso dopo una fase prodromica febbrile di malattia virale, nell'ambito di forme epidemiche di EV-D68 e EV-A71 o di forme sporadiche (5, 7, 8). L'esame del LCS di solito documenta pleiocitosi linfocitaria, lieve aumento delle proteine, e negatività per sequenze virali. La RMN del midollo evidenzia lesioni della sostanza

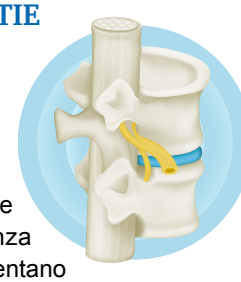
grigia midollare o delle corna anteriori **(FIGURA 1C)**, prevalentemente a livello cervicale, toracico **(FIGURA 2)**, o del cono midollare con coinvolgimento di uno o più segmenti spinali, o a volte esteso longitudinalmente. I pazienti solitamente presentano un quadro rapidamente evolutivo di debolezza asimmetrica a combinazione variabile di interessamento degli arti, accompagnata da dolore, parestesie e intorpidimento. Le caratteristiche cliniche possono includere meningismo, deficit di forza ai segmenti prossimali degli arti superiori con estensione a tronco, muscoli respiratori e nervi cranici motori nel 30% dei casi, in possibile associazione a disfunzione sfinterica e alterazioni autonomiche cardiovascolari. Dal punto di vista neurofisiologico si registra la presenza di potenziali di fibrillazione, alterato reclutamento delle unità motorie, riduzione dell'ampiezza del potenziale d'azione muscolare composto con velocità di conduzione sensitivo-motorie relativamente conservate e potenziale nervoso sensitivo nella norma. L'EV-A71 oltre a provocare forme di AFM con interessamento prevalente degli arti inferiori, causa encefalite del tronco e meningite e le complicanze neurologiche possono manifestarsi in assenza delle tipiche manifestazioni cutanee. L'encefalite del tronco si manifesta con mioclono, disautonomia, tremore, atassia, nistagmo e paralisi di nervi cranici. La sindrome delle corna anteriori è stata segnalata in altre forme virali sporadiche da sierotipi A e B di Coxsackie, virus West Nile ed altri Flavivirus.

Sindrome del cono midollare e sindrome della cauda equina

La sindrome del cono midollare (SCM) è caratterizzata da precoce e prominente disfunzione sessuale e sfinterica, assenza di dolore spontaneo, deficit motorio simmetrico e distale con achillei assenti e patellari vivaci, anestesia a sella simmetrica.
La sindrome della cauda equina (SCE) si differenzia per la presenza di deficit di forza asimmetrico, più marcato a livello distale con areflessia rotulea e achillea, e alterazioni degli sfinteri vescicale e anale. Può essere presente dolore spontaneo unilaterale/asimmetrico a distribuzione radicolare e anestesia a sella asimmetrica per tutte le modalità. Cono midollare e cauda equina vengono coinvolte in alcune forme infettive e l'obiettività in questi casi è caratterizzata da una combinazione dei segni e sintomi **(FIGURE 1I, 1J)**. Una forma di mieloradicolite lombosacrale bilaterale correlata a infezione da herpes simplex è rappresentata dalla sindrome di Elsberg (ES). Gli herpes simplex virus di tipo 1 (HSV-1) e tipo 2 (HSV-2) sono virus a DNA che causano lesioni vescicolari a livello orale e genitale.
L'HSV-1, dopo l'infezione primaria da contatto orale con lesioni attive, viene integrato nel genoma dei neuroni del ganglio trigeminale di Gasser, e può riattivarsi periodicamente causando manifestazioni cutanee, quale l'herpes labiale, o raramente neurologiche, quali encefalite limbica e mielite.
L'infezione primaria da HSV-2, solitamente acquisita attraverso rapporti sessuali, si manifesta con lesioni cutanee nell'area ano-genitale. Successivamente il virus rimane latente nei GRD sacrali e può essere causa infrequente di mielite in soggetti immunocompetenti, mentre nei soggetti immunocompromessi sono state riportate forme di mielite trasversa ascendente, mieloradicolite e mielite necrotizzante. L'HSV-2 è la causa principale di mielite toracica acuta non febbrile, mentre l'HSV-1 può causare forme subacute a presentazione prevalentemente motoria, spesso con espansione longitudinale.
La riattivazione dell'HSV-2 a livello dei GRD sacrali può generare solamente lesioni cutanee, oppure diffondersi per via retrograda alla cauda equina, cono midollare e midollo lombare o toracico basso, con conseguente mieloradicolite dolorosa lombosacrale bilaterale, in presenza o meno di lesioni cutaneee nei dermatomeri sensitivi corrispondenti (17, 18). L'insorgenza acuta di ritenzione/incontinenza urinaria e fecale, anestesia a sella e ipostenia agli arti inferiori, in associazione all'evidenza clinica, laboratoristica e strumentale di recente infezione/riattivazione di HSV-2 in pazienti con SCE e mielite toracica definisce la ES. La ES è caratterizzata da lesioni midollari multiple e discontinue, non estese longitudinalmente, con pattern centromidollare o ventrale, ed è responsabile di circa il 10% di tutti i casi di SCE e mielite.

> **"Le mieliti virali sono un'importante causa di disabilità e morte. È auspicabile pertanto un rapido riconoscimento dei pattern sindromici midollari e l'identificazione dei patogeni"**

Cause alternative di ES includono infezioni da EBV, CMV, VZV, WNV, e SARS-CoV-2.
La mielite da citomegalovirus (CMV) si manifesta quasi esclusivamente in pazienti con AIDS, o sottoposti a trapianto di organi solidi o di cellule staminali emopoietiche. A differenza dell'HSV-1, HSV-2 e VZV, i quali sono latenti nei GRD, il CMV è latente nelle cellule mononucleari circolanti nel 50% della popolazione. I quadri tipici da CMV sono rappresentati da ES e meno frequentemente da mielite trasversa ascendente o toraco-lombare.
Alla RMN si osserva presa di contrasto delle radici e delle meningi e lesioni midollari iperintense in T2. Apparentemente controintuitiva appare la caratteristica presenza di pleocitosi neutrofila e ipoglicorrachia liquorali tipiche di questa infezione virale.



CONCLUSIONI

Le mieliti virali rappresentano una delle cause più importanti di disabilità e morte ed è cruciale in ambito clinico un pronto riconoscimento dei pattern sindromici midollari e l'identificazione dei patogeni (21).
Le caratteristiche cliniche variano in base ai fattori specifici dell'ospite, decorso e progressione dei sintomi, sindrome midollare, sede e area della patologia spinale. La RMN midollare ed encefalica, l'esame del liquor cefalorachidiano, i test sierologici e molecolari per la rilevazione di RNA e DNA virale, gli esami elettrofisiologici sono di grande ausilio diagnostico per la diagnosi etiologica. Gli enterovirus EV-D68 e EV-A71 sono agenti emergenti e responsabili di cluster di AFM, una condizione "simil-polio" che colpisce soggetti di età pediatrica. La conoscenza di queste forme da parte della comunità medica, la sorveglianza attiva e lo sviluppo di vaccini rappresentano attualmente le uniche armi a disposizione per evitare o almeno contenere nuove ondate di AFM.
In parallelo, è auspicabile la formazione di figure mediche esperte nel trattamento e riabilitazione della AFM, dal momento che l'eradicazione della poliomielite ha comportato la progressiva scomparsa di tali specialisti e la chiusura di centri dedicati a patologie così complesse e di interesse multidisciplinare.

Bibliografia

1. Ayscue P, Van Haren K, Sheriff H, et al. Acute flaccid paralysis with anterior myelitis—California, June 2012–June 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014; 63:903–6.
2. Pastula DM, Aliabadi N, Haynes AK, et al. Acute neurologic illness of unknown etiology in children—Colorado, August–September 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014; 63:901–2.
3. Pallansch MA. Circulating Poliovirus in New York - New Instance of an Old Problem. N Engl J Med 2022; 387(19):1725-1728.
4. Messacar, K., Schreiner, T.L., Van Haren, et al. Acute flaccid myelitis: A clinical review of US cases 2012–2015. Ann Neurol., 2016; 80:326-338.
5. Messacar K, Schreiner TL, Maloney JA, et al. A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA. Lancet 2015; 385:1662–71.
6. Kidd S, Lopez AS, Konopka-Anstadt JL, Nix WA, Routh JA, Oberste MS. Enterovirus D68-Associated Acute Flaccid Myelitis, United States, 2020. Emerg Infect Dis 2020; 26(10):e201630. doi: 10.3201/eid2610.201630.
7. Huang CC, Liu CC, Chang YC, Chen CY, Wang ST, Yeh TF. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. N Engl J Med 1999; 341(13):936-42.
8. Messacar K, Spence-Davizon E, Osborne C, et al. Clinical characteristics of enterovirus A71 neurological disease during an outbreak in children in Colorado, USA, in 2018: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2020; 20: 230–39.
9. Murphy OC, Messacar K, Benson L, et al. Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management. Lancet 2021; 397(10271):334-346.
10. Hardy TA. Spinal Cord Anatomy and Localization. Continuum (Minneap Minn) 2021;27(1):12-29.
11. Suchett-Kaye AI. Acute transverse myelitis complicating pneumonia; report of a case. Lancet 1948; 2 (6524) 417.
12. Majid A, Galetta SL, Sweeney CJ, et al. Epstein-Barr virus myeloradiculitis and encephalomyeloradiculitis. Brain 2002; 125:159–165.
13. Poorthuis MH, Battjes S, Dorigo-Zetsma JW, de Kruijk JR. Primary Epstein-Barr virus infection in immunocompetent patients with acute transverse myelitis and a combination of polyradiculitis and anterior horn syndrome as neurological manifestations. BMJ Case Rep 2018; 2018:bcr2018225333.
14. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. N Engl J Med 2000; 342(9):635-45.
15. Moudgil SS. Teaching NeuroImages: herpes zoster myelitis. Neurology 2010; 75(13):e55.
16. Umehara T, Sengoku R, Mitsumura H, Mochio S. Neurological picture. Findings of segmental zoster paresis on MRI. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82(6):694.
17. Eberhardt O, Küker W, Dichgans J, Weller M. HSV-2 sacral radiculitis (Elsberg syndrome). Neurology 2004; 63 (4) 758-759.
18. Savoldi F, Kaufmann TJ, Flanagan EP, Toledano M, Weinshenker BG. Elsberg syndrome: A rarely recognized cause of cauda equina syndrome and lower thoracic myelitis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2017; 4(4):e355.
19. Pohlen MS, Sunwei Lin J, Wang KY, et al. Haemorrhagic conversion of infectious myelitis in an immunocompromised patient. BMJ Case Rep 2017; 2017:bcr2017221866.
20. Hooi WF, Malhotra A, Pollard J. Cytomegalovirus associated longitudinally extensive transverse myelitis and acute hepatitis in an immunocompetent adult. J Clin Neurosci 2018; 50:152 – 154.
21. Fischer TK, Simmonds P, Harvala H. The importance of enterovirus surveillance in a post-polio world. Lancet Infect Dis. 2022 Jan;22(1):e35-e40. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30852-5. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34265258.

IN BREVE
La risonanza magnetica (RM) con e senza mezzo di contrasto è l'indagine strumentale che si rivela di maggiore utilità nella diagnosi di mielite virale. È importante sottolineare tuttavia che anche se la RM cerebrale e spinale possono aiutare a ridurre i criteri differenziali, distinguere le forme di origine virale da quelle di natura infiammatoria tuttora rappresenta una sfida per il clinico a causa della sovrapposizione delle caratteristiche cliniche e, spesso, anche di quelle di laboratorio

L'AUTORE
Franco Alessandrini
Servizio di Neuroradiologia
Azienda Ospedaliera
Universitaria Integrata Verona
Ospedale Borgo Trento, Verona

Mieliti virali

L'IMAGING DIAGNOSTICO

La diagnosi radiologica di mielite virale **(TABELLA 1)** si basa pressoché esclusivamente sulla Risonanza Magnetica (RM), senza e con mezzo di contrasto. Per un corretto bilancio spaziale e caratterizzazione del quadro è necessaria una valutazione di tutto l'asse spinale (RM rachide cervico-dorso-lombare); è infatti importante ricordare che la porzione distale del midollo è visibile nella serie lombosacrale e che i sintomi e in particolare i segni che si localizzano al midollo spinale possono essere dovuti a una patologia a livello o al di sopra dei segmenti sospetti dal punto di vista clinico. Bisogna inoltre considerare l'ampio contesto di cause di mielopatia in cui tale patologia si inserisce (eziologia strutturale spondilosica, neoplastica, vascolare, metabolica, ereditaria e autoimmune, nonché eziologie infettive non virali) **(TABELLA 2)**.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Lesioni compressive del midollo spinale dovrebbero essere prima escluse con l'imaging appropriato (RX standard, TAC con algoritmo per osso). Un esordio acuto dei sintomi dovrebbe suggerire valutazione delle possibili cause vascolari di mielopatia acuta. Le mielopatie da disordini collageno-vascolari (lupus eritematoso, poliarterite, artrite reumatoide, e patologie infiammatorie intestinali), le forme da carenza di vitamina B12 o da carenza di rame possono essere rilevate mediante opportuni test ematici di laboratorio. Quando si valuta un paziente con mielopatia cronica, dovrebbero essere prese in considerazione le forme ereditarie come la atassia spinocerebellare (atassia di Friedrich); tipicamente, in questi casi, la presentazione avviene in un intervallo temporale breve ed è caratterizzata da sintomi e segni neurologici più diffusi. La paraparesi spastica ereditaria, che può essere presente come una mielopatia progressiva, è più difficile da escludere, ma ovviamente, la sierologia HIV-1 e HTLV-I è negativa. Le infezioni batteriche come quelle dovute a *Mycoplasma pneumoniae* possono presentarsi con mielite acuta **(TABELLA 2)**. La mielite post vaccinale e la mielite post infettiva rappresentano una risposta immunitaria secondaria, processo mediato che è invariabilmente monofasico. In alcune regioni del mondo il vaccino antipolio orale (vivo attenuato) è ancora utilizzato, ma il rischio di poliomielite post-vaccinazione è minimo. Il sequenziamento dei nucleotidi può essere

TABELLA 1 Mielite acuta: eziologia virale

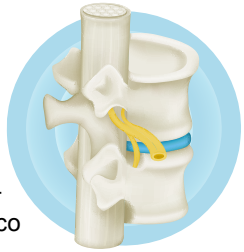
VIRUS DNA
• Herpes simplex (HSV2)
• Varicella Zoster
• Citomegalovirus
• Epstein Barr
• Herpes Virus 6 e 7
VIRUS RNA
• Dengue
• Virus encefalite giapponese
• Encefalite virus St.Louis
• Rickettsia
• West-Nile
• Virus influenza A
• Paramixovirus
• Enterovirus
• Poliovirus
• Virus epatite A
• Echovirus

utilizzato per determinare se un'infezione da poliovirus esprime il virus wild-type o è correlato al vaccino. Negli ultimi anni sono salite alla ribalta due forme di coinvolgimento mielitico in ambito pediatrico, la mielite trasversa acuta (Acute Transverse Myelitis, ATM) e la mielite flaccida acuta (Acute Flaccid Myelitis, AFM). La mielite trasversa acuta è un attacco infiammatorio immunomediato del midollo spinale che comprende circa il 20% di tutti i casi pediatrici di sindrome demielinizzante acquisita (Acquired demyelinating syndrome, ADS). L'ATM può rappresentare un disturbo demielinizzante monofasico, la presentazione iniziale di una sindrome demielinizzante cronica recidivante o una manifestazione neurologica di una condizione autoimmune sistemica. La comprensione delle patologie demielinizzanti sia monofasiche che recidivanti associate all'ATM si è notevolmente evoluta nell'ultimo decennio, specie con l'identificazione di anticorpi che mediano queste malattie. In particolare, il rilevamento di anticorpi contro l'acquaporina-4 (AQP4) o la proteina oligodendrocitica della mielina (MOG) facilita la diagnosi dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) e dei disturbi demielinizzanti associati a MOG. Sebbene questo tipo di stratificazione diagnostica (peraltro tuttora in evoluzione) abbia implicazioni per l'ottimizzazione della pianificazione del trattamento a lungo termine, gli attuali pilastri del trattamento acuto per l'ATM rimangono i corticosteroidi per via endovenosa ad alte dosi, immunoglobuline per via endovenosa e/o la plasmaferesi.

TABELLA 2 Mielite acuta: eziologia infettiva non virale

- ***Mycoplasma pneumoniae***
- ***Micobacterium tuberculosis***
- ***Borrelia***
- ***Treponema pallidum***
- **Funghi e miceti**
- **Schistosoma**

La mielite flaccida acuta (AFM), sebbene per molti aspetti simile all'ATM, è caratterizzata da lesioni alle cellule delle corna anteriori del midollo spinale. L'emergere di gruppi di AFM ha coinciso con epidemie di infezioni respiratorie causate da Enterovirus D68 (EV-D68) e prove che implicano questo virus (e altri enterovirus non-polio, come l'Enterovirus A71) come un agente eziologico di AFM continuano ad aumentare. Sebbene sia l'infiammazione che l'infezione contribuiscano probabilmente al danno neuronale nell'AFM, modelli murini sperimentali hanno confermato la presenza di virus infettivo attivo nel midollo spinale. Ciò suggerisce un meccanismo primario di infezione diretta dei motoneuroni come si vede nella poliomielite piuttosto che una risposta autoimmune para-infettiva come si può vedere nella mielite trasversa idiopatica. Questa distinzione può avere importanti implicazioni per l'approccio terapeutico dell'AFM.



Bisogna comunque ricordare che anche se la RM cerebrale e la RM spinale possano aiutare a ridurre i criteri differenziali, distinguere le cause infiammatorie da quelle infettive della mielite rappresenta comunque una sfida particolare a causa della frequente sovrapposizione delle caratteristiche cliniche e, spesso, di laboratorio. Dato il tempo necessario per ottenere i risultati dei test di conferma, in ambito clinico si devono spesso prendere decisioni terapeutiche tempestive su base empirica. L'identificazione di corretti indizi dalla storia clinica, dall'esame obiettivo neurologico, dall'imaging e dai primi risultati di laboratorio può aiutare a formulare considerazioni diagnostiche utili e consentire una corretta gestione temporale del quadro.

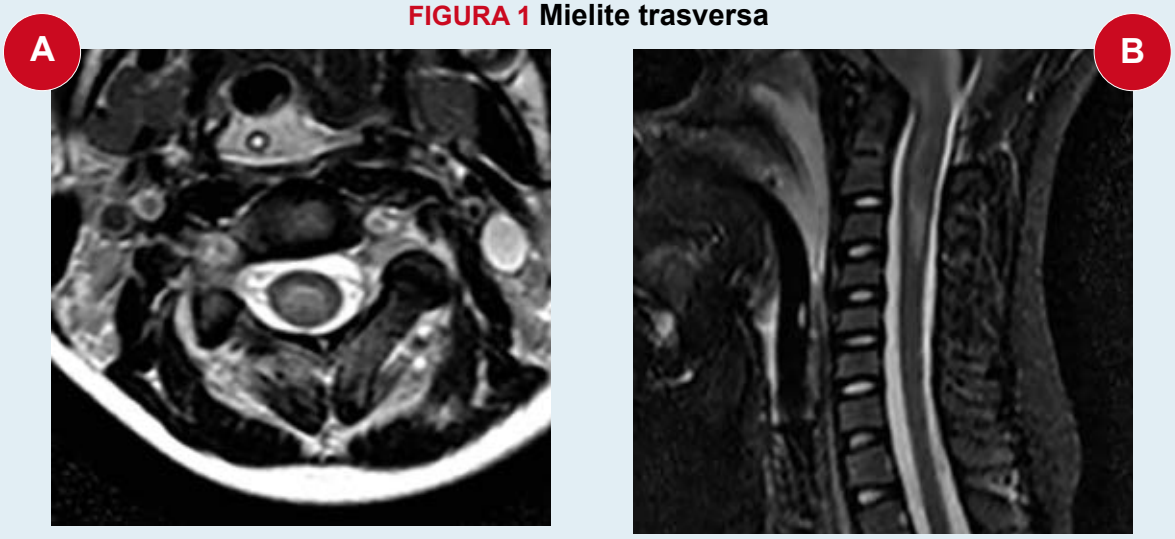
REPERTI DI RISONANZA MAGNETICA

L'imaging diagnostico RM della mielite virale può documentare un'ampia gamma di reperti e - in alcuni casi - all'esordio clinico dei sintomi, evidenziare anche un midollo spinale di aspetto normale. In questa situazione, una RM ripetuta a 24-48 ore può evidenziare anomalie di rilievo. Nei casi conclamati l'aspetto è comunque eterogeneo e spesso aspecifico: si tratta di lesioni iperintense T2- STIR a margini generalmente sfumati, iso o ipointense in T1, con pattern DWI restrittivo (qualora questa sequenza di applicazione spinale sia disponibile). Si osserva una variabilità dimensionale delle lesioni, che occupano tipicamente più di due terzi dell'area della sezione trasversale del midollo e, più comunemente, mostrano estensione longitudinale e cranio-caudale, con espansione per tre-quattro mielomeri. Le alterazioni inoltre presentano componente tumefattiva **(FIGURA 1)** che determina allargamento midollare di entità variabile e risultano delimitate da sfumato alone edemigeno perifocale.

Dopo somministrazione di mdc (gadolinio, Gd-DTPA), si possono rilevare differenti pattern contrastografici, che variano da una assenza di enhancement delle lesioni ad impregnazione midollare diffusa, a chiazze, o periferica alle localizzazioni. Si associa accentuazione di contrasto delle meningi e delle radici adiacenti. L'impregnazione scompare entro pochi giorni. La necrosi emorragica all'interno delle localizzazioni può portare a un'iperintensità di segnale nelle immagini T1-pesate e iposegnale da alterata suscettibilità magnetica nelle immagini in GE (gradient Echo).

La RM cerebrale può anche essere giustificata per identificare l'estensione del coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Nei casi di encefalomielite acuta disseminata (ADEM) dovuta a infezione virale diretta o a danno im-

FIGURA 1 Mielite trasversa



Lesione tumefattiva disomogeneamente iperintensa T2 localizzata all'altezza di C2, con interessamento centro-midollare- posteriore, riconoscibile nelle immagini assiale **(A)** e sagittale **(B)**.

munomediato da processo demielinizzante post infettivo si possono verificare segni di coinvolgimento midollare. Tuttavia, in questa sindrome, la RM cerebrale documenta le lesioni acute multifocali di tipo demielinizzazione a livello dei centri semiovali e in sede periventricolare. In alternativa, il riscontro a livello encefalico di coesistenza di lesioni di differente cronologia della sostanza bianca associate ad alterazioni spinali da mielite acuta suggerisce una diagnosi di patologia demielinizzante tipo sclerosi multipla (SM). La RM cerebrale e midollare offre comunque importanti indizi per la diagnosi nei casi di mielite virale in ambito pediatrico, specie nella forma trasversa e flaccida. Nella ATM, le lesioni tipicamente coinvolgono la sostanza bianca del midollo spinale oppure sia la sostanza grigia che quella bianca, mentre nell'AFM le lesioni tendono a essere più limitate alla sostanza grigia, in particolare alle corna anteriori. Tuttavia, questa predilezione per la sostanza grigia può essere osservata in altri quadri patologici ed è stata segnalata in particolare nei disturbi associati agli anticorpi MOG. Allo stesso modo, l'enhancement radicolare può essere presente nella mielite associata ad anticorpi MOG o nell'AFM; l'impregnazione limitata alle radici ventrali suggerisce AFM. La mielite trasversa longitudinalmente estesa (LETM), sebbene classicamente associata a NMOSD, può essere osservata nella demielinizzazione associata agli anticorpi MOG o nell'AFM. Le lesioni del midollo spinale nella SM tendono a essere focali, favoriscono il midollo spinale cervicale e sono parziali nell'estensione della sezione trasversale, sebbene LETM non sia un reperto raro nella SM pediatrica. Mentre le lesioni NMOSD hanno una predilezione per la colonna cervico-dorsale, la mielite associata ad anti-MOG e le lesioni AFM sono distribuite in tutto il midollo spinale. La presenza di iposegnale T1 delle lesioni può suggerire una condizione di demielinizzazione recidivante cronica, come SM o NMOSD. La presenza di cavitazione del midollo spinale è più indicativa di NMOSD. L'enhancement midollare piale dorsale e del canale centrale sono classicamente associati alla sarcoidosi del midollo spinale. Nella AFM si possono osservare lesioni del tronco encefalico ed enhancement dei nervi cranici, ma non sono presenti lesioni della sostanza bianca sopratentoriale. La presenza di lesioni sopratentoriali è più comunemente osservata nella SM pediatrica e nell'ADEM. L'ADEM è associata a iperintensità T2 diffusa e ampia con bordi indistinti che coinvolgono prevalentemente la sostanza bianca cerebrale, in contrasto con le lesioni ovoidali più circoscritte osservate nella SM.

Bibliografia consigliata

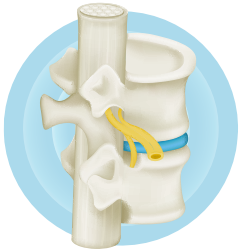
- Dubey D, Pittock SJ, Krecke KN, Morris PP, Sechi E, Zalewski NL, et al. Clinical, radiologic, and prognosticfeatures of myelitis associated with myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody. JAMA Neurol.2019; 76(3): 301–9.
- Tantsis EM, Prelog K, Alper G, Benson L, Gorman M, Lim M, et al. Magnetic resonance imaging in Enterovirus-71, myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody, Aquaporin-4 antibody, and multiple sclerosis-associated myelitis in children. Dev Med Child Neurol. 2019; 61(9): 1108–16.
- Wang C, Narayan R, Greenberg B. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated with gray matter predominant transverse myelitis mimicking acute flaccid myelitis: a presentation of two cases. Pediatr Neurol. 2018; 86: 42–5.
- Gordon-Lipkin E, Munoz LS, Klein JL, Dean J, Izbudak I, Pardo CA. Comparative quantitative clinical, neuroimaging, and functional profiles in children with acute flaccid myelitis at acute and convalescent stages of disease. Dev Med Child Neurol. 2019; 61(3): 366–75.

IN BREVE
L'analisi del liquido cefalorachidiano è parte integrante nel percorso diagnostico del paziente con sospetta mielite di origine virale. Con le attuali tecniche di biologia molecolare, per i virus più importanti dal punto di vista epidemiologico, è possibile identificare l'agente etiologico in tempi più rapidi, con un altissimo livello di specificità e sensibilità.

L'AUTORE

Erica Diani

Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Sezione microbiologia - Università di Verona, Verona



Mieliti virali

LA DIAGNOSI LABORATORISTICA

Le mieliti sono infiammazioni del midollo spinale che possono essere associate ad altre lesioni del sistema nervoso centrale (SNC) determinando quadri più complessi quali le encefalomieliti. Le mieliti riconoscono diverse cause etiologiche che vanno da patologie di tipo infettivo, a malattie di tipo autoimmune o a fenomeni espansivi con conseguente danno infiammatorio alla struttura midollare dovuto principalmente a una lesione neuronale diretta o a una causa di tipo immunitario (1).

MIELITI INFETTIVE

L'etiologia infettiva delle mieliti coinvolge diversi patogeni appartenenti ai batteri, miceti, protozoi ed elminti e virus. Tra le infezioni batteriche i principali patogeni responsabili sono rappresentati da *Treponema pallidum*, *Brucella melitensis*, *Micobacterium tubercolosis*, *Bartonella henselae*, *Borrelia burgdorferi*, *Micoplasma pneumoniae*. I miceti più noti per causare mieliti sono *Criptococcus*, *Aspergillus* e *Blastomyces*, mentre tra i protozoi ed elminti i principali responsabili sono *Schistosoma*, *Tripanosoma brucei*, *Toxoplasma gondii* (2–4).
I virus rappresentano una causa rilevante di mielite determinando, a seconda del virus, un interessamento diretto ai neuroni della sostanza grigia con citolisi e/o lo sviluppo di infiltrati infiammatori con demielinizzazione e diffusa alterazione del midollo spinale.
È inoltre da considerare come le mieliti virali possano palesarsi in una forma clinicamente acuta correlata ad infezioni di numerosi virus appartenenti a diverse famiglie, quali Picornaviridae, Herpesviridae, Flaviviridae ecc. oppure in forma cronica come nel caso delle infezioni da retrovirus (HIV o HTLV-I e HTLV-II) (5).

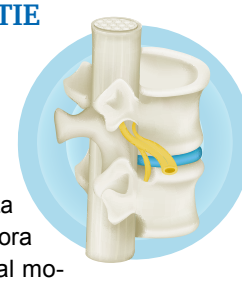
DIAGNOSI DELLE MIELITI DI ORIGINE VIRALE

Successivamente alla attenta analisi clinica del paziente che può suggerire il sospetto di una mielite a etiologia virale specialmente in concomitanza ad altri segni clinici a carico di altri organi o apparati, si esegue una serie di indagini che coinvolgono un insieme di competenze, che vanno da esami specifici per il riconoscimento dell'infezione virale a procedure di tipo biochimico e di neuroimaging che sono importanti sia come ausilio per una diagnosi differenziale tra le varie cause di mielite infettiva, sia per definire l'entità e le caratteristiche della lesione midollare. Tra gli esami strumentali, la risonanza magnetica nucleare (RMN) con gadolinio e la tomografia computerizzata (TC) permettono la definizione dei quadri di mielite e delle alterazioni alle varie aree cerebrali di importante significato clinico (6,7). Infatti, da queste tecnologie è possibile inferire alcune possibili etiologie virali come, per esempio, nel caso del coinvolgimento predominante della materia grigia ventrale o centrale come nelle infezioni da West Nile Virus (WNV) e poliovirus (8–10).
In parallelo agli esami strumentali vengono eseguiti esami di laboratorio. Il campione di elezione, a meno di controindicazioni cliniche per il prelievo eseguito tramite puntura lombare, è il liquor, o liquido cefalorachidiano. Il liquor rappresenta una essenziale fonte di informazioni per inquadrare il caso clinico dal punto di vista diagnostico prima di eseguire gli esami molecolari virologici, esso infatti può essere analizzato sotto diversi aspetti: biochimici, cellulari, immunologici e microbiologici.
La valutazione dei parametri biochimici come proteinorrachia e glicorrachia vede, nel caso di infezioni virali, un aumento della concentrazione delle proteine (100–500 mg/dL) che può in alcuni casi anche superare i 500 mg/dL. Da sottolineare che è possibile notare un aumento

delle proteine nel liquor soprattutto durante le infezioni virali che possono essere associate a una necrosi di tipo emorragico come nel caso dell'infezione da HSV (11–13). La concentrazione di glucosio nel liquor appare invece generalmente nella norma o leggermente diminuita. Tale parametro, a scapito di interpretazioni fuorvianti come nel caso di pazienti diabetici, deve però essere paragonato con il livello del glucosio plasmatico del paziente, dato che la concentrazione nel liquor corrisponde al 60-70% della concentrazione ematica (13). Nonostante la glicorrachia non subisca variazioni importanti nelle mieliti virali, esistono eccezioni come nell'infezione da Virus dell'encefalite equina dell'est che è associata a franca ipoglicorrachia (12–14). Il liquor inoltre viene analizzato dal punto di vista microscopico per determinare la presenza di cellule del sistema immunitario. L'analisi del liquido cefalorachidiano generalmente mostra, nel caso di mieliti acute a etiologia virale, una pleiocitosi linfocitaria lieve o moderata (10-500 cellule/mm^3) anche se in alcuni casi, come nelle infezioni da WNV, è possibile notare la presenza di polimorfonucleati soprattutto nelle prime fasi dell'infezione (10,12). L'analisi microscopica del liquor permette di determinare la presenza di batteri, funghi e parassiti. In questi casi, l'esecuzione di colorazioni specifiche, come per esempio la colorazione di Gram, aiuta a delineare la presenza di batteri. In parallelo, il liquor sarà utilizzato per un'analisi colturale su terreni di agar specifici per l'isolamento e la crescita di batteri e miceti. In aggiunta, l'allestimento di emocolture con il sangue del paziente potrà definire il quadro infettivo generale e provare eventualmente come e se la localizzazione al midollo e al SNC sia dovuta a sepsi batterica o fungina.
Un altro esame che viene ad essere esperito a livello del liquor è la ricerca di immunoglobuline sia specifiche per antigeni virali che autoanticorpi. Nelle mieliti virali si rileva la presenza di bande oligoclonali a conferma di un'aumentata sintesi di immunoglobuline a livello intratecale, quale espressione di infiammazione (15). A livello del liquor, e in parallelo a livello sierico, si procede alla ricerca di IgM e IgG specifiche dirette contro antigeni virali dei vari virus erpetici, enterovirus ecc. mediante test EIA per definirne la possibile sintesi a livello intratecale (1,13).
L'avvento della biologia molecolare, e in particolare dei metodi di amplificazione genica come la PCR, rappresentano oggigiorno la metodica di riferimento che ha sostituito quella classica dell'isolamento virale in coltura cellulare. Quest'ultima era indaginosa, necessitava di personale con competenza tecnica specifica e di tempi più lunghi dell'approccio molecolare, sebbene l'immunofluorescenza usata per la ricerca di proteine virali specifiche in coltura cellulare avesse velocizzato i tempi di analisi.
L'analisi molecolare si effettua sul liquor mediante metodi end-point o real time PCR e RT-PCR specifici per i diversi virus. Anche altre piattaforme metodologiche di tipo molecolare sono state utilizzate con successo come NASBA, LAMP, LCR ecc. (16–20). Gli approcci molecolari possono essere qualitativi o quantitativi. I test quantitativi permettono di determinare la concentrazione virale che viene correlata all'evoluzione e alla consistenza del danno neurologico. Questi test sono ampiamente diffusi ma, per virus che hanno un minore impatto numerico ed epidemiologico come per esempio alcuni Flavivirus, non sono disponibili test certificati per la diagnosi, ma solo metodi molecolari sviluppati in centri diagnostici di riferimento o in ambito di ricerca che ne determina una diffusione limitata. Un problema centrale in ambito diagnostico è che molti virus a differente epidemiologia possono essere all'origine di una sintomatologia neurologica, e dunque risulta complesso individuare l'agente etiologico specifico. In alcuni di questi casi, l'analisi globale clinica del paziente può essere di ausilio nell'indirizzare verso un corretto target virale.
Queste difficoltà sono state in parte mitigate dall'avvento dei cosiddetti pannelli sindromici in cui, attraverso metodiche di tipo multiplex PCR o RT-PCR, è stato possibile l'allestimento di pannelli diagnostici per determinare, nella stessa reazione di amplificazione, target molecolari di virus differenti coinvolti nella possibile infezione a livello del sistema nervoso (17). Queste metodologie hanno il vantaggio di poter definire in tempi brevi, circa 2-3 ore, la presenza del genoma di diversi virus con una altissima specificità e sensibilità. Questi pannelli sono costruiti sui virus epidemiologicamente più importanti come gli Enterovirus e gli Herpesvirus che causano la maggior parte delle mieliti virali.
Una particolare attenzione deve essere posta nel caso di mieliti che si presentano in modo cronico o come manifestazione clinica in un quadro più complesso e polisintomatologico. Esempi di queste eventualità diagnostiche sono rappresentate dalle infezioni retrovirali come l'infezione da HIV e da HTLV-I e II. Nelle infezioni retrovirali, la diagnosi di infezione avviene combinando la ricerca di anticorpi diretti contro le proteine virali mediante metodi ELISA, CLIA e immunoblot nel siero con la ricerca del genoma nel plasma e nel liquor (15,21).

NUOVI APPROCCI MOLECOLARI

L'applicazione dei metodi molecolari è certamente l'approccio più preciso per giungere alla corretta diagnosi virologica, ma sono diverse le situazioni in cui non è possibile ottenere una diagnosi precisa; questo soprattutto nel caso di mieliti con sintomatologia sfumata o mieliti da virus che hanno un esiguo impatto percentuale e quindi non si ha disponibilità di test molecolari specifici o ancora, nel caso di virus non noti per essere correlati a tale patologia. Per contrastare il rischio di tale evenienza, il recente avvento di metodologie di microarray e di metagenomica NGS (Next Generation Sequencing) ha portato nuova linfa nella diagnostica virologica.
I microarray possono essere utili in questo contesto in



quanto sono in grado di rilevare decine di genomi virali in contemporanea sfruttando il principio di porre su una matrice solida sequenze specifiche dei genomi dei virus candidati (22,23). Gli studi nell'ambito delle infezioni virali del SNC hanno permesso di valutare positivamente questa metodologia che ha mostrato una sensibilità del 93% e una specificità del 100% (24,25). Successivamente, la possibilità di possedere piattaforme NGS per uno studio massivo metagenomico ne ha suggerito il potenziale utilizzo su liquor. La metodica NGS permette di sequenziare gli acidi nucleici presenti nel campione e, a seconda della profondità dell'esame, anche di evidenziare livelli virali molto bassi. L'analisi bioinformatica delle sequenze ottenute permette di definire a quali virus (ma anche a quale patogeno di tipo microbico) appartengano queste sequenze sino potenzialmente a rilevare la presenza di nuove sequenze genomiche non ancora identificate (24). Questo approccio è al momento confinato a livello di case reports anche se studi più ampi iniziano ad apparire nella letteratura scientifica. Nonostante l'elevato costo, l'applicazione della metodica NGS si pone come uno sviluppo tecnologico di grandi prospettive che però deve ancora trovare una collocazione e una strutturazione diagnostica in protocolli validati.

Bibliografia

1. Besteiro B, Guimaraes J. Review of the Etiological Causes and Diagnosis of Myelitis and Its Medical Orientation Protocol. J Neurol Neurophysiol. 2017;08(01).
2. Ho E. Infectious Etiologies of Myelopathy. Semin Neurol. 2012 Sep 8;32(02):154–60.
3. Asundi A, Cervantes-Arslanian AM, Lin NH, Barbosa F. Infectious Myelitis. Semin Neurol. 2019 Aug 18;39(04):472–81.
4. Lebrun Frenay C. Infectious myelitis. Rev Neurol (Paris). 2019 Sep;175(7–8):464–8.
5. Asundi A, Cervantes-Arslanian AM, Lin NH, Barbosa F. Infectious Myelitis. Semin Neurol. 2019 Aug 18;39(04):472–81.
6. Zalewski NL, Flanagan EP, Keegan BM. Evaluation of idiopathic transverse myelitis revealing specific myelopathy diagnoses. Neurology. 2018 Jan 9;90(2):e96–102.
7. Chung KK, Altmann D, Barkhof F, Miszkiel K, Brex PA, O'Riordan J, et al. A 30-Year Clinical and Magnetic Resonance Imaging Observational Study of Multiple Sclerosis and Clinically Isolated Syndromes. Ann Neurol. 2020 Jan 22;87(1):63–74.
8. Sejvar J. Clinical Manifestations and Outcomes of West Nile Virus Infection. Viruses. 2014 Feb 6;6(2):606–23.
9. Jani C, Walker A, Al Omari O, Patel D, Heffess A, Wolpow E, et al. Acute transverse myelitis in West Nile Virus, a rare neurological presentation. IDCases. 2021;24:e01104.
10. Colpitts TM, Conway MJ, Montgomery RR, Fikrig E. West Nile Virus: Biology, Transmission, and Human Infection. Clin Microbiol Rev. 2012 Oct;25(4):635–48.
11. Nardone R, Versace V, Brigo F, Tezzon F, Zuccoli G, Pikija S, et al. Herpes Simplex Virus Type 2 Myelitis: Case Report and Review of the Literature. Front Neurol. 2017 May 10;8.
12. Benninger F, Steiner I. CSF in acute and chronic infectious diseases. In 2018. p. 187–206.
13. Gupta T. Cerebrospinal Fluid Analysis in Infectious Disease. Pediatr Infect Dis. 2022 Jun 1;4(2):76–7.
14. Montalvo M, Ayoub D, McGary M, Byrd K, Mahmoud L, Mermel L, et al. Eastern Equine Encephalitis. Neurol Clin Pract. 2021 Oct;11(5):e714–21.
15. Franciotta D, Columba-Cabezas S, Andreoni L, Ravaglia S, Jarius S, Romagnolo S, et al. Oligoclonal IgG band patterns in inflammatory demyelinating human and mouse diseases. J Neuroimmunol. 2008 Aug;200(1–2):125–8.
16. Kessler HH, Mühlbauer G, Rinner B, Stelzl E, Berger A, Dörr HW, et al. Detection of Herpes Simplex Virus DNA by Real-Time PCR. J Clin Microbiol. 2000 Jul;38(7):2638–42.
17. Jääskeläinen AJ, Piiparinen H, Lappalainen M, Koskiniemi M, Vaheri A. Multiplex-PCR and oligonucleotide microarray for detection of eight different herpesviruses from clinical specimens. Journal of Clinical Virology. 2006 Oct;37(2):83–90.
18. Cinque P, Cleator GM, Weber T, Monteyne P, Sindic CJ, van Loon AM. The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report. The EU Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996 Oct 1;61(4):339–45.
19. Pozo F, Tenorio A. Detection and typing of lymphotropic herpesviruses by multiplex polymerase chain reaction. J Virol Methods. 1999 Apr;79(1):9–19.
20. Tansarli GS, Chapin KC. Diagnostic test accuracy of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis. Clinical Microbiology and Infection. 2020 Mar;26(3):281–90.
21. Jacobi C, Lange P, Reiber H. Quantitation of intrathecal antibodies in cerebrospinal fluid of subacute sclerosing panencephalitis, herpes simplex encephalitis and multiple sclerosis: discrimination between microorganism-driven and polyspecific immune response. J Neuroimmunol. 2007 Jul;187(1–2):139–46.
22. Fang X, Huda R. Acute Flaccid Myelitis: Current Status and Diagnostic Challenges. J Clin Neurol. 2020 Jul;16(3):376–82.
23. Singh DD, Jain A. Multipurpose instantaneous microarray detection of acute encephalitis causing viruses and their expression profiles. Curr Microbiol. 2012 Sep;65(3):290–303.
24. Perlejewski K, Bukowska-Ośko I, Rydzanicz M, Pawełczyk A, Caraballo Cortès K, Osuch S, et al. Next-generation sequencing in the diagnosis of viral encephalitis: sensitivity and clinical limitations. Sci Rep. 2020 Sep 30;10(1):16173.
25. Brown JR, Bharucha T, Breuer J. Encephalitis diagnosis using metagenomics: application of next generation sequencing for undiagnosed cases. Journal of Infection. 2018 Mar;76(3):225–40.

IN BREVE
L'eziologia delle mieliti virali chiama in causa sia virus a DNA che a RNA. In generale si tratta di forme a esordio acuto, ma vi sono alcuni agenti virali come per esempio HTLV-1 e HIV che possono essere responsabili di forme ad andamento subacuto o cronico. Il trattamento in genere prevede la somministrazione di antivirali, eventualmente in associazione con steroidi, ma vi sono forme per le quali non esistono indicazioni specifiche o evidenze da trial clinici in cui la terapia è di supporto

GLI AUTORI

Paola Bini, Enrico Marchioni

IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

Mieliti virali

LA TERAPIA

In questa sezione affronteremo il tema del trattamento delle mieliti a patogenesi virale. Come sappiamo l'eziologia delle mieliti può essere sostenuta sia da virus a RNA che a DNA (si veda di seguito). Non tutti questi virus causano forme ad esordio acuto, ma alcuni, come HTLV-1 e HIV, possono anche provocare forme ad andamento subacuto o cronico.
Si tratta in genere di infezioni rare, le cui complicanze neurologiche sono potenzialmente molto gravi, ma hanno un impatto epidemiologico basso e probabilmente sottostimato; questo comporta la mancanza di trial clinici e di studi randomizzati.
Le ripercussioni clinico-funzionali conseguenti al coinvolgimento midollare dipendono dal livello colpito e dalla estensione del danno in senso trasversale e longitudinale. Si distinguono le mieliti trasverse (MT), che possono svilupparsi in un unico metamero (mono-metameriche) o in più metameri consecutivi (LETM) o multipli (multimetameriche), e le paralisi flaccide. Questa distribuzione anatomo-funzionale è generalmente tipica di specifiche famiglie di virus e comporta conseguenze importanti sul piano terapeutico.

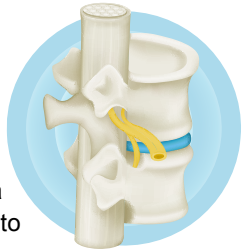
VIRUS A DNA

Herpesvirus

Gli herpesvirus rappresentano la causa più comune di mielite trasversa (MT).
HSV-1 e 2. Le attuali indicazioni per il trattamento delle MT da HSV prevedono la somministrazione di aciclovir ev 10 mg/kg ogni 8 ore per 14 o 21 giorni. Nei casi più lievi i pazienti possono terminare il ciclo di trattamento con terapia per os con aciclovir o valaciclovir. Si ricorre alla terapia steroidea ev nei casi ritenuti dal clinico più gravi quando siano presenti un aspetto rigonfio del midollo e importanti deficit neurologici. Non esistono evidenze scientifiche a supporto del trattamento steroideo.
VZV. In questo caso il trattamento consiste nella somministrazione di aciclovir ev 10 mg/kg ogni 8 ore per 3-4 settimane. In molti casi la malattia può esordire con le tipiche manifestazioni da coinvolgimento dei gangli dorsali: eruzione cutanea e algoparestesie mono- o multimetameriche. La comparsa di un deficit motorio focale può preludere allo sviluppo di una mielite trasversa. In questi casi, dopo la comparsa delle prime manifestazioni motorie, riteniamo che sia opportuno avviare tempestivamente un trattamento con aciclovir a dose piena, sebbene, anche in questo caso, non esistano prove basate sull'evidenza. Esistono numerose osservazioni in letteratura che dimostrano, oltre agli effetti diretti del virus sui neuroni, anche la attivazione di meccanismi autoimmuni determinanti processi di infiltrazione a livello intraparenchimale o perivascolare del midollo, di demielinizzazione e fenomeni vasculitici con conseguente danno neuronale. Il ruolo dei processi infiammatori e autoimmuni nella genesi del danno midollare non è ancora definito in senso quali-quantitativo, ma pone il problema sull'impiego della terapia steroidea in combinazione con aciclovir, su cui al momento esistono dati sperimentali nell'animale di laboratorio, ma non studi clinici. L'introduzione dei corticosteroidi ha dato risultati positivi nel topo e in modelli preclinici, mostrando una riduzione nella severità dell'infezione, un effetto benefico a lungo termine sul quadro clinico e una riduzione della carica virale. I dati che provengono dalle encefaliti da herpes mostrano che gli steroidi hanno un effetto positivo sia nel ridurre l'estensione di patologia che nel migliorare il quadro clinico, soprattutto senza inibire l'azione antivirale dell'aciclovir. Nonostante vi siano solo pochi dati clinici non sistematici sull'uso degli steroidi per il trattamento delle mieliti virali, l'esperienza comune, confortata dai dati sperimentali, suggerisce di combinare lo steroide con la terapia antivirale. Gli schemi di trattamento più utilizzati prevedono il desametasone (4 mg o 8 mg ev al dì) oppure il 6-metilprednisolone (6-MP; 500 mg ev). È noto che il virus VZ è sensibile a diversi antivirali, ma aciclovir, un

analogo aciclico della guanosina, è il farmaco che combina la risposta terapeutica migliore con i minori effetti collaterali. Vengono descritte solamente complicanze renali con alte dosi nel paziente anziano. Attualmente aciclovir rappresenta il trattamento antivirale di prima scelta. È stato documentato che un ritardo nell'introduzione di aciclovir si associa a prognosi peggiore.
Il valaciclovir, un profarmaco, sotto forma di estere della valina di aciclovir, ha una maggiore biodisponibilità (55% versus 10-20%), ma i livelli di picco plasmatico raggiunti sono inferiori rispetto a quelli dell'aciclovir a parità di dose.
La resistenza agli antivirali è stata descritta aneddoticamente nei pazienti immunocompromessi.
CMV. Le mieliti e mieloradicoliti da CMV si osservano quasi esclusivamente nei soggetti immunocompromessi anche se sono stati descritti sporadici casi in condizioni di apparente immunocompetenza. Non esistono trial clinici controllati, ma sulla base delle evidenze sperimentali, il trattamento più congruo prevede ganciclovir (5 mg/kg x2 al dì per 14 gg) più o meno associato a steroidi a seconda della severità del quadro. Negli immunocompetenti l'efficacia della associazione con steroidi o con altri immunomodulatori/immunosoppressori non è ben chiara. In letteratura ci sono casi di mielite da CMV in immunocompetenti trattati con plasmaferesi in associazione a steroidi con schema "pulsed" e ganciclovir.
In una revisione sistematica della letteratura di Budhram e coll. vengono identificati 8 casi di TM da CMV in immunocompetenti trattati con 6-MP con miglioramento del clinical outcome a dimostrazione del meccanismo immunomediato parainfettivo. Gli autori sostengono una precoce introduzione dello steroide per evitare le potenziali severe sequele della MT acuta.
EBV. Le mieliti da EBV sono molto rare e si osservano quasi esclusivamente nei soggetti immunocompromessi e sottoposti a trapianti di midollo o di organi solidi. In una review del 2021 Mohamed Ridha e Dylan G. Jones analizzano le infezioni del SNC provocate da EBV nei soggetti sottoposti a trapianto.
L'unico caso di mielite, in un paziente sottoposto a trapianto di fegato, è stato trattato con steroidi e modificazione della terapia immunosoppressiva.
Nelle infezioni da EBV si deve spesso decidere di ridurre la terapia immunosoppressiva per ristabilire la risposta immunitaria T-mediata. Si tratta di una scelta con potenziali conseguenze "critiche" che viene assunta di caso in caso in base alle condizioni cliniche.
Le terapie antivirali che colpiscono la timidina chinasi, come ganciclovir, sono inefficaci in quanto non c'è l'espressione dell'enzima nella fase latente del ciclo virale. Ci sono alcune segnalazioni sull'uso di valganciclovir la cui efficacia non è sufficientemente provata e può provocare a sua volta immunosoppressione. Inoltre non esistono chiare indicazioni sulla durata della terapia, che quindi si basa solamente sul quadro clinico.

VIRUS A RNA



Flavivirus e Picornavirus sono virus responsabili di forme di mielite flaccida acuta (AFM). Non esiste un trattamento eziologico antivirale.
Nel 2018 negli USA il 96% dei casi di AFM è stato ricoverato, di questi il 58% ha necessitato di un trattamento in terapia intensiva. Il trattamento di supporto e un attento monitoraggio delle possibili complicanze vitali rappresentano i fondamenti della gestione acuta di questi pazienti. Il management in acuzie non differisce da quello di altre patologie neuromuscolari e prevede: l'ottimizzazione dello stato cardiocircolatorio con eventuale ricorso a supporto ventilatorio, la gestione delle problematiche sfinteriali e disautonomiche, controllo del dolore, la prevenzione delle complicanze acute da immobilizzazione (ulcere da pressione e trombosi venosi venose) e l'avvio tempestivo del trattamento riabilitativo.
Non sono ancora chiari i meccanismi patologici delle AFM che possono manifestarsi nell'ambito di una infezione evidente oppure senza che si riveli l'agente patogeno.
Si ritiene comunque che l'infezione virale diretta sia la causa primaria della malattia neurologica, quindi quando possibile viene scelto il trattamento con immunoglobuline per via venosa (IVIG) con anticorpi neutralizzanti contro ceppi contemporanei per esempio di enterovirus D68, con un'azione antivirale e immunomodulante. È raccomandabile che il trattamento venga iniziato in fase precoce. Controversa invece è l'efficacia delle plasmaferesi e degli steroidi ev, che sono stati utilizzati nei casi di evidente edema midollare con risultati non chiari.
L'azione antienterovirale e neuroprotettiva della fluoxetina riscontrata in vitro, non è stata confermata in vivo in un piccolo studio di coorte retrospettivo. Sono in corso studi per altri antivirali e anticorpi monoclonali diretti verso enterovirus non-polio.
West Nile Virus (WNV). Attualmente non ci sono trattamenti specifici. Le IVIG con anticorpi ad alto titolo contro WNV, così come la ribavirina e l'interferone, hanno mostrato efficacia in vitro, ma non in vivo. La terapia è di supporto.
Tick-borne encephalitis virus. L'indicazione è la terapia di supporto. Sono stati usati plasmaferesi e terapia steroidea con risultati variabili. È disponibile un vaccino che nella popolazione austriaca ha raggiunto un tasso di protezione pari al 95%.
HCV. Anche l'HCV deve essere considerato come potenziale agente eziologico delle mieliti acute che rientrano tra le complicanze extraepatiche. Molti elementi clinici suggeriscono, anche in questo caso, la possibilità di un danno diretto da parte del virus o, alternativamente, di una reazione infiammatoria autoimmune. Il trattamento può quindi consistere nella somministrazione di steroidi o nella eradicazione del virus, anche secondo uno schema

combinato. La revisione della letteratura degli ultimi anni e la valutazione delle principali casistiche ci mostrano che i risultati più significativi sono stati ottenuti con il trattamento con metilprednisolone, a dimostrazione che l'ipotesi di un meccanismo immunomediato sia verosimilmente quella più probabile.
Altri flavivirus sono causa di mielopatia come St. Louis encephalitis virus (StLE virus), Chikungunya, Dengue e Zika. Per questi ultimi 3 arbovirus, diffusi nella popolazione pediatrica caraibica, in particolare non esiste evidenza di efficacia di farmaci antivirali. Il trattamento è sostanzialmente di supporto e monitoraggio. IGIV e steroidi possono essere utilizzati per le complicanze immunomediate della Zika. Per la Dengue FANS e anticoagulanti sono controindicati soprattutto nella fase della trombocitopenia.

Picornavirus

Poliovirus. Grazie alla massiccia campagna vaccinale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità i casi di PV-wildtype sono stati ridotti del 99%. Si registrano casi solo in alcuni paesi, quali Afganistan, Pakistan e Nigeria. Il trattamento consiste in terapia di supporto e IVIG con risultati variabili.
Enterovirus EV-71 e EV-68. Non si sono dimostrati efficaci trattamenti con IVIG, plasmaferesi, steroidi e antivirali. La terapia è quindi di supporto. Ci sono due vaccini cinesi approvati per EV-A71 mentre è in corso di sviluppo un vaccino "multivalent" contro EV-A71 e coxsackie virus A16 (CV-A16), quest'ultimi responsabili della HFMD, nota anche come "mani-piedi e bocca", e di forme di encefalite nei bambini.

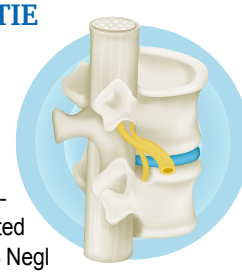
Retrovirus

Due retrovirus, in particolare HTLV-1 (human T-cell lymphotropic virus) e HIV (human immunodeficiency virus) possono provocare una mielopatia nella fase di esordio o durante il decorso.
HTLV-1. Nel caso di HTLV1 si tratta di una paraparesi spastica cronica, denominata "HTLV1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis" (HAM/TSP).
La gestione di HAM/TSP è considerata prevalentemente sintomatica, non essendoci dimostrazione di trattamenti in grado di modificare il danno mielopatico una volta che si sia instaurato.
Si ritiene che la finestra terapeutica in HAM/TSP si trovi entro i primi anni dall'infezione, quando i sintomi sono ancora dovuti all'infiammazione, prima quindi che si sia instaurato un processo neurodegenerativo irreversibile. In questa fase gli steroidi rappresentano il trattamento di elezione. Sono stati identificati altri trattamenti nel corso degli anni quali interferone, alfa ciclosporina, methotrexate e pentofillina con risultati variabili.
Nel 2019, sulla base di una revisione sistematica della letteratura, sono state pubblicate le linee guida per il management di HAM/TPS.

Le indicazioni della revisione sistematica sono le seguenti:
- Tutti i pazienti affetti da HTLV-1, prima di iniziare un trattamento, dovrebbero essere sottoposti a uno screening per HIV, HBV, HCV, sifilide, TBC e Strongyloides stercoralis (se provenienti da zone endemiche) e trattati appropriatamente sulla base di eventuali positività.
- Dovrebbe essere escluso un linfoma T/leucemia dell'adulto.

Trattamenti:
Forme "slowly progressing" HAM/TPS
A) Terapia steroidea "pulsed" con metilprednisolone (1 gr al giorno per 3-5 giorni) da sola o come induzione di un trattamento modificante il decorso (DMT). Un successivo trattamento con prednisone 5 mg al dì può essere considerato un trattamento di mantenimento a meno che il paziente non diventi rapidamente progressivo.
B) Non ci sono evidenze sufficienti per utilizzare l'interferone o la terapia antiretrovirale. Mentre per i pazienti che non abbiano risposto alla terapia steroidea, è discusso l'uso del monoclonale anti-CCR4 mogamulizumab, al di fuori di trial clinici. Rimane comunque attualmente disponibile solo in Giappone e USA.
Non ci sono evidenze a sostegno di altre terapie quali: anti-CD25, eritromicina, immunoglobuline, epatina, *Lattobacillus casei* ceppo Shirota, sodio polisolfato pentosano, plasmaferesi, sodio valproato e alte dosi intermittenti di vitamina C.
Forme "rapidamente progressive" HAM/TPS
C) Terapia steroidea "pulsed" con metilprednisolone (1 gr al giorno per 3-5 giorni) oppure prednisolone (0,5 mg/kg al dì per os) per almeno 14 giorni.
Forme "very slowly" o non progressive HAM/TPS
D) Non ci sono sufficienti evidenze per un DMT.
In un trial randomizzato del 2023 condotto da Yamauchi e coll. i risultati complessivi indicano un effetto positivo dello steroide sulle performance motorie sia nei pazienti rapidamente che lentamente progressivi, pur trattandosi di casistiche estremamente ridotte.

HIV. I casi di mielite subacuta-cronica in corso di HIV si sono ridotti dopo l'introduzione della terapia antiretrovirale (ART). Quando la mielite compare prima della introduzione della terapia ART difficilmente è reversibile e la sua gestione è limitata alla terapia di supporto. Un piccolo studio pilota ha mostrato un miglioramento sulla forza con trattamento con IGIV, ma mancano evidenze a conferma di questo risultato preliminare.
È stata anche descritta una TM associata all'infezione primaria da HIV, come può avvenire con altri virus. In questo caso la mielite ha risposto al trattamento con ART e steroidi.



Bibliografia

• Ahmed S, Adonis A, Hilburn S et al. Treatment of patients with HTLV-1-associated myelopathy with methotrexate. Retrovirology 2014; 11: P33.

• Aktipi KM, Ravaglia S, Ceroni M et al. Severe recurrent myelitis in patients with hepatitis C virus infection. Neurology 2007; 68: 468–9.

• Anderson JF, Rahal JJ. Efficacy of interferon a-2b and ribavirin against West Nile virus in vitro. Emerg Infect Dis 2002;8:107.

• Andrade P, Figueiredo C, Carvalho C et all. Transverse myelitis and acute HIV infection: a case report. BMC InfectDis 2014; 14: 149

• Araujo A, Bangham B C R. Management of HAM/TSP: Systematic Review and Consensus-based Recommendations 2019. Neurol Clin Pract . 2021;11:49-56

• Ayscue P, Van Haren K, Sheriff H et al. Acute flaccid paralysis with anterior myelitis—California, June 2012–June 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014; 63: 903–6

• Board of Scientific Counselors. National overview of acute flaccid myelitis —United States, 2014–2018. 12, 2018. https://www.cdc.gov/ddid/bsc/afm-overview-2018.html (accessed Aug 18, 2020)

• Boisse´ L, Gill MJ, Power C. HIV infection of the central nervous system: clinical features and neuropathogenesis. Neurol Clin 2008;26: 799–819

• Brink AA, van Gelder M, Wolffs PF, Bruggeman CA, van Loo IH. Compartmentalization of acyclovir-resistant varicella zoster virus: implications for sampling in molecular diagnostics. Clin Infect Dis 2011;52 :982-7

• Budhram A, Liu Y, Krawczyk M et al. High-dose corticosteroids for acute cytomegalovirus-associated transverse myelitis in the immunocompetent patient: a case report and systematic review J Neurovirol 2019 Jun; 25: 405-409.

• Cikurel K, Schiff L, Simpson DM. Pilot study of intravenous immunoglobulin in HIV-associated myelopathy. AIDS Patient Care STDs 2009; 23: 75–8

• Christie CDC, Lue AM, Melbourne-Chambers RH. Dengue, chikungunya and zika arbovirus infections in Caribbean children. Curr Opin Pediatr. 2023 1; 35 (2):155-165.

• Croda MG, de Oliveira ACP, Vergara MPP et al. Corticosteroid therapy in TSP/ HAM patients: the results from a 10 years open cohort. JNeurol Sci 2008; 269: 133–7

• Fux CA, Pfister S, Nohl F, S Zimmerli S. Cytomegalovirus-associated acute transverse myelitis in immunocompetent adults. Clin Microbiol Infect. 2003; 9(12):1187-90.

• Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. Front Microbiol 2012; 3:388

• Hooi WF, Malhotra A, Pollard J. Cytomegalovirus associated longitudinally extensive transverse myelitis and acute hepatitis in an immunocompetent adult J Clin Neurosci.. 2018 Apr; 50:152-154.

• Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. Lancet 2008;371:1861–71.

• Martin F, Castro H, Gabriel C et al. Ciclosporin A proof of concept study in patients with active, progressive HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. PLoS Negl Trop Dis 2012;6:e1675.

• Messacar K, Sillau S, Hopkins SE et al. Safety, tolerability, and efficacy of fluoxetine as an antiviral for acute flaccid myelitis. Neurology 2018; 92

• Meyding-Lamadé U.K., OberlinnerC, Rau P R et al. Experimental herpes simplex virus encephalitis: a combination therapy of acyclovir and glucocorticoids reduces long-term magnetic resonance imaging abnormalities J Neurovirol 2003; 9:118-25

• Mihai C, Jubelt B. Infectious Myelitis Curr Neurol Neurosci Rep 2012 12:633–641

• Nakamura T, Matsuo T, Fukuda T et al. Efficacy of prosultiamine treatment in patients with human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: results from an open-label clinical trial. BMC Med 2013; 11:182.

• Qunying M, Yiping W, Lianlian B , Miao X, Zhenglun L. EV-A71 vaccine licensure: a first step for multivalent enterovirus vaccine to control HFMD and other severe diseases Emerg Microbes Infect 2016 Jul 20; 5 (7)

• Rafailidis P, Mourtzoukou E G, Varbobitis I C, Falagas M E. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review Virol J 2008 Mar 27;5:47

• Ridha M, Jones DG, Lerner DP et al. The spectrum of Epstein-Barr virus infections of the central nervous system after organ transplantation. Virol J. 2021 Aug 6; 18: 162.

• Shirabe S, Nakamura T, Tsujino A et al. Successful application of pentoxifylline in the treatment of HTLV-I associated myelopathy. J Neurol Sci 1997;151:97–101.

• Vogt MR, Fu J, Kose N et al. Human antibodies neutralize enterovirus D68 and protect against infection and paralytic disease. Sci Immunol 2020; 5

• Yamasaki K, Kira J, Koyanagi Y et al. Long term, high dose interferon-alpha treatment in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a combined clinical, virological and immunological study. J Neurol Sci 1997;147:135–44.

• Yamauchi J, Tanabe K, Sato T et al. Efficacy of Corticosteroid Therapy for HTLV-1-Associated Myelopathy: A Randomized Controlled Trial (HAMLET-P) Viruses 2022 Jan 12;14(1):136.

• Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells J Virol 2009; 83:1312-9

• Wiznitzer M, Nath A. Acute flaccid myelitis and enterovirus D68: De´ja` vu all over again. Neurology 2017;89(2):112–3

• Wood MJ, Shukla S, Fiddian AP, Crooks RJ. Treatment of acute herpes zoster: effect of early (< 48 h) versus late (48e72 h) therapy with acyclovir and valaciclovir on prolonged pain. J Infect Dis 1998; 178(Suppl 1): S81-4

• Zhang Y, Moore DD. Neutralization of enterovirus D68 isolated from the 2014 US outbreak by commercial intravenous immune globulin products. J ClinVirol 2015; 69: 172–75.

I DISTURBI COGNITIVI POST-OPERATORI

Inquadramento clinico

IN BREVE

Dopo un intervento chirurgico (non neurochirurgico) con anestesia generale, soprattutto nei pazienti più anziani, possono presentarsi alterazioni cognitive. Seppure l'incidenza è variabile a seconda del tipo di chirurgia e dell'età, si stima che circa un paziente adulto su quattro sottoposto a intervento di chirurgia maggiore sviluppi disturbi cognitivi durante la settimana successiva all'intervento. Inoltre, circa il 10% dei pazienti che presentano disturbi cognitivi postoperatori continua ad essere sintomatico nei tre mesi successivi. Oltre al delirium, i disturbi cognitivi postoperatori consistono nel disordine neurocognitivo (NCD, Neurocognitive Disorder), caratterizzato da alterazioni rilevabili entro un mese dall'intervento, e nella disfunzione cognitiva postoperatoria (POCD, Post-Operatory Cognitive Dysfunction), caratterizzata da anomalie cognitive persistenti per un anno o più. I meccanismi patogenetici di tali alterazioni coinvolgono prevalentemente la cascata neuroinfiammatoria con l'attivazione microgliale e il conseguente danno neuronale. Preesistenti alterazioni cognitive e comportamentali, età avanzata, consumo di alcol e altri farmaci o sostanze psicotrope, sono tra i numerosi fattori di rischio. L'inquadramento clinico dei disturbi cognitivi postoperatori si basa su un'attenta valutazione dello stato cognitivo preesistente all'intervento e dei fattori di rischio, da parte dell'anestesista, del neurologo e del neuropsicologo clinico. Il paziente dovrà essere seguito anche dopo l'intervento con valutazioni ad 1 settimana, 1 mese, 3 e 12 mesi dopo l'intervento attraverso una specifica batteria di test. I dati disponibili indicherebbero preliminarmente che protocolli di training cognitivo perioperatorio e tecniche di neuromodulazione potrebbero ridurre i disturbi cognitivi postoperatori. Pertanto, l'evenienza del disturbo cognitivo postoperatorio deve essere sempre considerata nella valutazione globale del rischio operatorio per la prognosi funzionale generale del paziente a lungo termine e discussa con il paziente stesso e con il caregiver. La creazione di una task-force ospedaliera dove chirurghi, anestesisti, neurologi e neuropsicologi collaborano e valutano collegialmente i singoli casi potrebbe essere una risposta del sistema sanitario alla crescente incidenza delle alterazioni cognitive perioperatorie in una popolazione che invecchia sempre di più

GLI AUTORI

Serena Oliveri, Tommaso Bocci, Chiara Rosci, Elisabetta Groppo, Alberto Priori

Centro di Ricerca "Aldo Ravelli", Università Statale di Milano; Clinica Neurologica III, Polo Universitario San Paolo, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale Santi Paolo e Carlo, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano

INTRODUZIONE

L'*International Nomenclature Consensus Working Group* (Evered et al., 2018a) ha stabilito che le alterazioni cognitive associate alla chirurgia e all'anestesia vengano denominate come disordini neurocognitivi (Neurocognitive Disorder, NCD) perioperatori. Per la diagnosi di NCD devono essere soddisfatti i criteri diagnostici del DSM-5 con la presenza di: a) sintomi cognitivi riferiti dal paziente (complain), dal caregiver o dal clinico stesso; b) evidenza oggettiva del declino cognitivo ottenuta tramite valutazione neuropsicologica; c) compromissione delle attività di vita quotidiana o della qualità di vita. A oggi il termine disturbo NCD perioperatorio è usato in senso generale per indicare tutti i tipi di danno cognitivo identificati nel periodo perioperatorio. Include, pertanto, quadri tra loro molto eterogenei, quali un deterioramento cognitivo presente prima dell'intervento chirurgico, e pertanto inquadrabile in un mild cognitive impairment (MCI), il delirium (POD) postoperatorio, il recupero neurocognitivo tardivo (dNCR), e infine la disfunzione cognitiva postoperatoria (POCD).

Il delirium rappresenta spesso una manifestazione di esordio delle alterazioni cognitive postoperatorie. Esso si caratterizza per la fluttuazione pluriquotidiana delle capacità attentive, in relazione a uno specifico fattore scatenante, sovente in associazione a fenomeni dispercettivi serali di tipo uditivo.

Il delirium spesso si risolve nel giro di alcuni giorni dal risveglio. Talvolta però esso si complica con disturbi più duraturi di memoria, attenzione, linguaggio, funzioni esecutive, abilità visuo-spaziali, percezione, e cognizione sociale (Fong et al., 2012; Inouye et al., 2016). Tali alterazioni cognitive più durature caratterizzano i NCD postoperatori che sono associati a neuroinfiammazione ippocampale, riduzione dei volumi talamici e ippocampali e del flusso ematico cerebrale in queste aree (Huang et al., 2018). Le alterazioni persistono anche a distanza di tempo dalla risoluzione del profilo neuroinfiammatorio, spesso restando riscontra-

bili anche a distanza di settimane dopo l'intervento (Wan et al., 2007; Cao et al., 2010; Hovens et al., 2015; Zhang et al., 2015; Zheng et al., 2017).

Il persistere delle alterazioni cognitive dopo una settimana dall'intervento chirurgico si configura come NCD, con due varianti che differiscono per gravità. Il NCD lieve si caratterizza per: disturbi cognitivi soggettivi riferiti dal paziente (necessità di adottare strategie per compensare difficoltà incontrate in comuni attività quotidiane), alterazioni ai test neuropsicologici che si discostano di almeno una deviazione standard dai valori normativi senza oggettiva interferenza con lo svolgimento delle attività quotidiane.

Il NCD maggiore è caratterizzato da alterazioni dei test neuropsicologici >2 deviazioni standard rispetto ai valori normativi, limitazione importante nello svolgimento delle attività quotidiane in autonomia e necessità di assistenza in quelle più complesse. A seconda del protrarsi delle alterazioni cognitive si definisce un NCD a recupero tardivo fino a 30 giorni dopo l'intervento, oppure di disfunzione cognitiva postoperatoria (POCD, Post-Operative Cognitive Dysfunction) quando i disturbi persistono per un anno o più. La **FIGURA 1** riassume gli aspetti principali dei quadri di compromissione cognitiva sopra descritti.

Le alterazioni cognitive e comportamentali successive a interventi chirurgici possono anche essere dovute a una sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) che deve essere sempre considerata nella diagnosi differenziale. La principale caratteristica neuroradiologica della PRES è l'edema vasogenico bilaterale nelle regioni occipitali e parietali o, meno frequentemente, nelle aree comprese tra le regioni frontali e temporali inferiori (Tetsuka and Ogawa, 2019).

FIGURA 1 **Disturbi neurocognitivi postoperatori**

DELIRIUM
- Insorgenza acuta
- Fluttuazione dell'attenzione
- Pensiero disorganizzato
- Alterazione del livello di coscienza
- Fenomeni dispercettivi prevalentemente serali

NCD lieve
- Disturbi cognitivi riferiti dal paziente (complain)
- Prestazione ai test neuropsicologici deficitaria (≥1 DS rispetto ai valori normativi)
- Nessuna compromissione delle attività quotidiane

NCD maggiore
- Prestazione ai test neuropsicologici deficitaria (≥2 DS rispetto ai valori normativi)
- Limitazione importante nello svolgimento delle attività quotidiane
- Necessità di assistenza nelle attività più complesse

POCD
- Prestazione cognitiva deficitaria che persiste per più di 12 mesi dalla chirurgia
- Disturbi cognitivi riferiti dal paziente (complain)
- Limitazione importante nello svolgimento delle attività quotidiane

Note: NDC, neurocognitive disorder; POCD, post-operatory cognitive dysfunction

PATOGENESI E BIOMARKERS

Classicamente sono state proposte le seguenti ipotesi patogenetiche per i disturbi cognitivi postoperatori: 1) alterazioni del metabolismo ossidativo cellulare (ipotesi dei neurotrasmettitori), che determina un eccesso di dopamina e una ridotta disponibilità di acetilcolina (Hshieh et al., 2008; Inouye et al., 2014); 2) abnorme risposta del sistema nervoso simpatico e alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con conseguente aumento del rilascio di citochine proinfiammatorie (van der Mast, 1998); 3) emergenza di una subclinica disfunzione neurocognitiva in pazienti con storia di malattia cerebrovascolare cronica sottostante o con sintomatologia preclinica suggestiva di MCI-AD (Mild Cognitive Impairment - Alzheimer's Disease) (Palotás et al., 2010; Reinsfelt et al., 2013; Berger et al., 2016; Evered et al., 2016).

I dati più recenti enfatizzano il ruolo patogenetico dei meccanismi neuroinfiammatori correlati all'evento chirurgico. I pazienti con NCD postoperatorio presentano un aumento delle citochine proinfiammatorie nel liquido cerebrospinale (CSF) e nel plasma (Ji et al., 2013; Hirsch et al., 2016; Yuan et al., 2020). Evered e colleghi (Evered et al., 2018b) hanno inoltre osservato l'incremento dei neurofilamenti a catena leggera e della proteina tau nel plasma (entrambi marcatori di danno neuronale e neurodegenerazione) in pazienti dopo chirurgia con anestesia generale. Secondo la metanalisi più recente condotta da Wang e colleghi (Wang et al., 2023) i biomarcatori sierici (che consentono di evitare la rachicentesi) promettenti per una diagnosi precoce di POCD sembrano essere S100β, Aβ ed enolasi neurone-specifica. Peraltro, i livelli di biomarcatori liquorali (tau totale [T-tau], neurofilamento leggero, enolasi neurone-specifica e β-amiloide [Aβ1-42]) non correlano con i NCD in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica (Danielson et al., 2021).

TABELLA 1. Test neuropsicologici raccomandati per la valutazione cognitiva perioperatoria

TEST	DOMINIO NEUROPSICOLOGICO	PROPRIETÀ PSICOMETRICHE
Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)	Memoria verbale	Range di punteggio moderato. Forme alternative per risomministrazione limitate. Affidabilità del test-retest buona.
Trail-Making test A e B (TMT A e B)	Velocità di ricerca visuo-spaziale, attenzione	Range di punteggio ampio. Nessuna forma alternativa per risomministrazione. Affidabilità test-retest moderata per TMT-B e bassa per TMT-A.
Digit Symbol Substitution Test (WAIS) (DSST)	Funzioni esecutive, memoria di lavoro, velocità di elaborazione	Range di punteggio ampio. Forme alternative per risomministrazione limitate. Affidabilità del test-retest buona.
Controlled Oral Word Association Test (COWAT)	Fluenza verbale, linguaggio	Range di punteggio moderato. Forme alternative per risomministrazione limitate. Affidabilità del test-retest buona.
Semantic/Categorical verbal fluency test	Fluenza verbale, linguaggio	Range di punteggio moderato. Forme alternative per risomministrazione limitate. Affidabilità del test-retest buona.
Grooved Pegboard Test	Abilità psico-motoria	Range di punteggio moderato. Nessuna forma alternativa per risomministrazione. Affidabilità del test-retest buona.
Stroop Color–Word Interference Test	Funzioni esecutive, attenzione selettiva e controllo inibitorio, velocità di elaborazione	Range di punteggio vario. Nessuna forma alternativa per risomministrazione ma punteggio per ciascun compito. Affidabilità del test-retest buona.
Forward and backward Digit Span (WAIS)	Memoria, memoria di lavoro	Range di punteggio moderato. Forme alternative per risomministrazione limitate. Affidabilità test-retest bassa.
Rey-Osterrieth-Taylor Complex Figure	Funzioni esecutive (pianificazione), memoria visuo-spaziale	Range di punteggio ampio Forme alternative per risomministrazione disponibili. Affidabilità del test-retest buona.
Symbol–Digit Modalities Test (oral version)	Attenzione sostenuta, velocità di processamento	Range di punteggio ampio. Forme alternative per risomministrazione limitate. Affidabilità del test-retest buona.
SCALE CLINICHE	**DOMINIO DIAGNOSTICO**	**DESCRIZIONE**
Patient Health Questionnaire-9 (phq-9)	Monitoraggio e determinazione della gravità della depressione.	Questionario autosomministrato 9 items. Scala Likert.
Cognitive Failure Questionnaire	Rilevazione di deficit nei processi cognitivi che possono verificarsi nella vita quotidiana. Valuta la frequenza con cui il soggetto incorre quotidianamente in errori cognitivi, errori che possono essere di memoria, di percezione o distrazioni.	Questionario autosomministrato 25 Items. Scala Likert.
Daily Living Questionnaire-R (DLQ-R)	Indaga gli aspetti cognitivi di cui il paziente è più preoccupato, sul quale presenta difficoltà più frequenti, ed il relativo impatto sulle attività di vita quotidiana ed autonomia.	Prevede una parte autosomministrata da autocompilare a cura del paziente, ed una breve parte finale compilabile a cura del medico/clinico di riferimento.
Task di Teoria della Mente ("Theory of Mind", ToM)	Indaga la capacità di un individuo di attribuire stati mentali a sé stessi e ad altri individui e di utilizzare tale conoscenza per spiegare e prevedere il proprio e altrui comportamento.	Storie di falsa credenza (False Belief Task, FBT) di primo e di secondo ordine costruite appositamente per valutare tale competenza in soggetti adulti. Es. Strange Stories e Faux Pas.

Feng et al. (Feng et al., 2017b), in un modello di disfunzione cognitiva postoperatoria nel topo, hanno osservato che la microglia avvia il processo di neuroinfiammazione fino a determinare l'infiltrazione/invasione delle cellule immunitarie stesse all'interno del sistema nervoso centrale (infiltrazione di monociti o migrazione di macrofagi nell'ippocampo) (Degos et al., 2013; Feng et al., 2017a; Hu et al., 2018; Yang et al., 2019), causando una conseguente alterazione mnesica nei topi e il declino cognitivo. A ulteriore favore del ruolo dell'attivazione microgliale nella patogenesi delle alterazioni cognitive postoperatorie, recenti osservazioni sperimentali hanno documentato che il blocco dello sviluppo e della differenziazione microgliale si associa a un migliore outcome cognitivo (Saxena et al., 2021; Tan et al., 2023).

Il trauma chirurgico scatena dunque un'infiammazione acuta mediata da un incremento delle citochine infiammatorie e pattern molecolari associati al danno (DAMPs). Questo milieu infiammatorio contribuisce al reclutamento di cellule immunitarie nel sito della lesione, tra cui l'attivazione di monociti o neutrofili (nello specifico la proteina HMGB1 si lega a TLR4 e RAGE per attivare NF-κB, che trascrive ulteriormente de novo le citochine) (Yang et al., 2020). L'effetto dell'anestesia è invece più complesso poiché gli anestetici possono avere effetto sia anti- che proinfimmatorio. Per esempio, propofol e ketamina hanno effetti neuroprotettivi (il propofol inibisce l'infiammazione attraverso la facilitazione del miR-223-3p, e inibisce l'ossidasi dell'adenina dinucleotide fosfato, la ketamina induce una diminuzione della produzione microgliale di acido chinolinico) (Luo et al., 2013; Verdonk et al., 2019; Lian et al., 2022). La loro somministrazione in interventi di chirurgia maggiore determina inibizione della via di trasduzione BDNF/TrkB/PI3K/Akt, l'attivazione delle vie inflammasome NF-kB e NLRP3 della microglia, impattando sul deterioramento cognitivo e sull'evoluzione della neurotossicità (Zhang and Yin, 2023). Gli anestetici volatili sevoflurano e isoflurano hanno meccanismi proinfiammatori simili: il sevoflurano a basso dosaggio o l'isoflurano a breve termine possono entrambi sopprimere l'attivazione microgliale (attraverso la via TLR4/NF-κB). Il sevoflurano e l'isoflurano promuovono inoltre la polarizzazione microgliale M2 attivando rispettivamente Nrf2 e inibendo NF-κB. Data la specificità delle caratteristiche individuali e dei bisogni clinici legati alle necessità dei singoli pazienti che si sottopongono ai differenti tipi di chirurgie, nessuno studio a oggi ha raggiunto conclusioni (o indicazioni) circa il dosaggio degli anestetici sopra citati più idoneo a prevenire episodi di decadimento cognitivo nei pazienti (Belrose, Noppens, 2019).

Tuttavia i dati di letteratura indicano anche che la somministrazione di agenti anestetici come la dexmedetomidina, la ketamina e la lidocaina, possono ridurre il rischio di POCD legato a chirurgia maggiore (Zhou et al., 2016; Gholipour Baradari et al., 2017; Hovaguimian et al., 2018).

VALUTAZIONE CLINICA, NEUROPSICOLOGICA E FATTORI DI RISCHIO

Nella pratica clinica ospedaliera, è consigliabile un'approfondita valutazione clinica, neuropsicologica e neuroradiologica per i pazienti che presentano fattori di rischio, in particolare MCI ed età avanzata.

Nell'ambito di una valutazione complessiva del paziente e di una presa in carico multidisciplinare dello stesso, si potrebbe ipotizzare l'esecuzione dei cosiddetti potenziali evento-correlati (Event-Related Potentials, ERPs), quali la P300 uditiva, che sono in grado di valutare specifici "networks" neuronali, differenziando ad esempio un coinvolgimento a carico delle aree anteriori o posteriori, e identificando quei pazienti già con "MCI-mild AD", che mostrano un pattern di risposta specifico (de Tommaso et al., 2020).

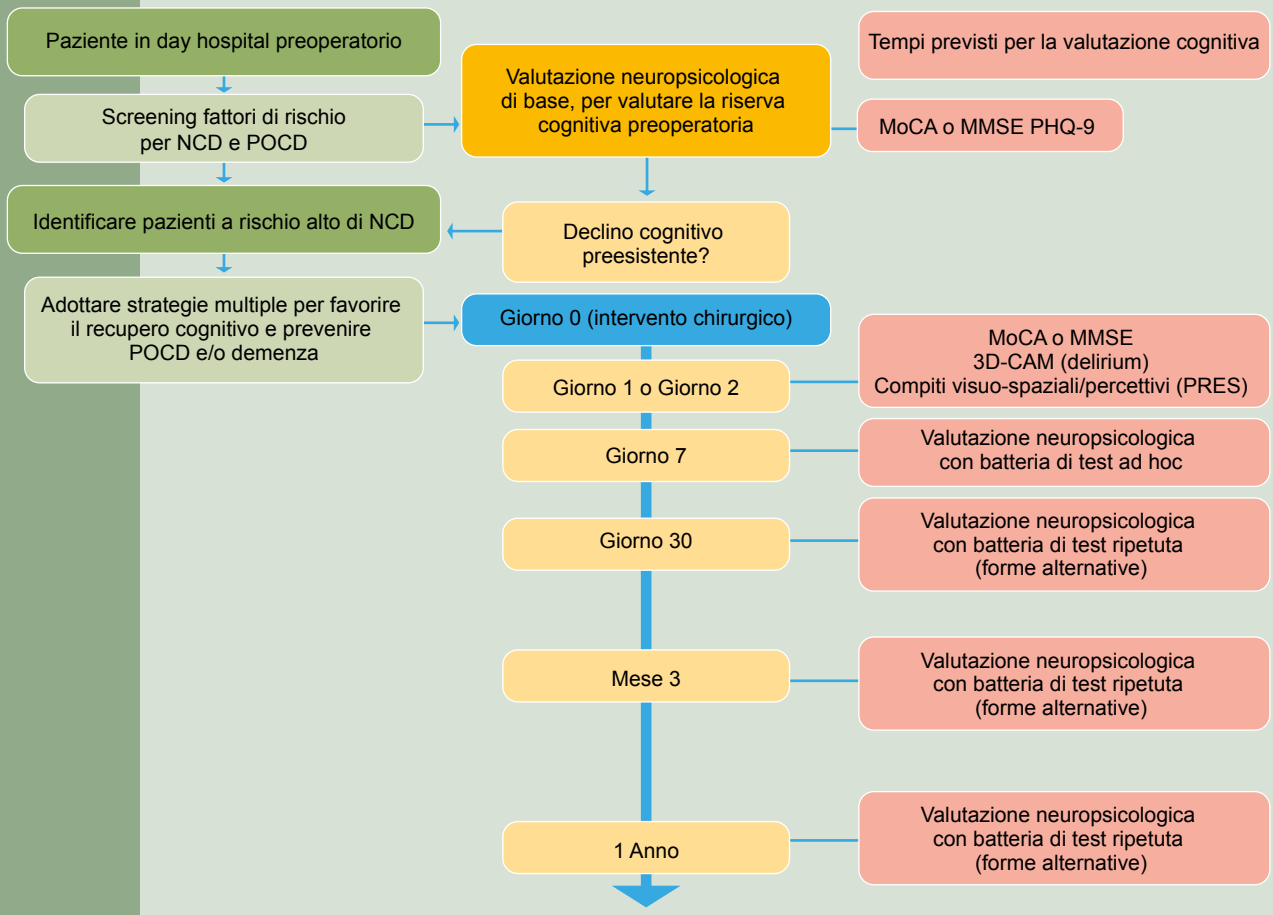
Per quanto concerne la valutazione neuropsicologica pur non essendo ancora stata definita una batteria specifica per la valutazione dei NCD postoperatori, si raccomandano test che valutino memoria, attenzione complessa, linguaggio, funzioni esecutive, abilità visuo-spaziali e cognizione sociale (Inouye et al., 2016) (Fong et al., 2012). La batteria di test deve essere breve e ripetibile. Sebbene ampiamente impiegati nella valutazione cognitiva perioperatoria, il Mini-Mental State Examination (MMSE) e il Montreal Cognitive Assessment (MoCA), sono test poco sensibili a compromissioni cognitive postoperatorie lievi e al follow up delle stesse.

Riguardo i test da somministrare post intervento, il consenso del 1995 (Murkin et al., 1995) raccomanda di includere il Trailmaking Test (A e B), il Grooved Pegboard Test e il Rey Auditory Verbal Learning Test (con le forme parallele). Nella **TABELLA 1** sono riportati i test neuropsicologici che maggiormente si prestano per la valutazione dei NCD postoperatori (Liu et al., 2021).

Al fine di soddisfare i criteri diagnostici del DSM-5, oltre alla valutazione neuropsicologica è necessario somministrare le scale cliniche descritte in **TABELLA 1**, le quali determinano la presenza di sintomatologie depressive, complain cognitivo, compromissione nello svolgimento delle attività quotidiane e compromissione della cognizione sociale (somministrazione consigliabile a partire dai 30 giorni successivi all'intervento chirurgico). Una batteria neuropsicologica che includa RAVLT, TMT A/B, DSST, COWAT, Grooved Pegboard Test, Stroop e i questionari prevede una durata complessiva di circa 1 ora e mezza.

In caso di alterazioni cognitive postoperatorie, la valutazione andrebbe effettuata dopo 7, 30, 90 giorni e 1 anno **(FIGURA 2)**. Al 7° giorno il declino cognitivo è correlato al tipo di intervento e a numerosi fattori postoperatori, tra cui il dolore postoperatorio, la somministrazione di analgesici, l'ambiente in cui si svolge il test (ad esempio un reparto ospedaliero rumoroso), disturbi del sonno e affaticamento, oltre a problemi di ansia e umore. L'intervallo temporale dalla data dell'intervento sino al 7° giorno è pertanto soggetto a un ampio grado di variabilità e l'ipotesi che la presenza di una compromissione cognitiva a una settimana dopo l'intervento possa rappresentare un cambiamento cognitivo significativo a lungo termine è sempre

FIGURA 2 Diagramma di flusso per la valutazione e la prevenzione di NCD e POCD



da prendere con la dovuta cautela. Da 30 giorni a 3 mesi dopo l'intervento si presume che il recupero dall'intervento e dall'ospedalizzazione sia avvenuto, pertanto tali valutazioni rappresentano quelle più significative ai fini della valutazione di un eventuale deterioramento cognitivo prolungato.

Bisogna infine precisare che i NCD si manifestano in persone di tutte le età, ma l'età, un basso livello di istruzione o la presenza di deficit cognitivi precedenti ne aumentano significativamente il rischio. Circa il 25% dei pazienti di età superiore ai 65 anni, presenta un declino neurocognitivo lieve o moderato prima dell'intervento (Price et al., 2008; Vacas et al., 2022). È molto importante, pertanto, riconoscere questi pazienti perché hanno una maggiore probabilità di sviluppare delirium postoperatorio, deterioramento neurocognitivo persistente o, più in là nel tempo, demenza.

In **TABELLA 2** sono riportati i fattori di rischio più comuni per NCD e POCD (Clancy et al., 2015; Vitish-Sharma et al., 2019; Yang et al., 2022; Sun et al., 2023), sulla base dei quali è consigliabile impostare uno screening preoperatorio, perioperatorio e postoperatorio. Tali fattori devono essere attentamente considerati nella valutazione del rischio operatorio di un paziente e nella prognosi dei disturbi cognitivi postoperatori.

CONSIDERAZIONI GENERALI

Anche se l'evenienza di alterazioni cognitive postoperatorie è spesso fonte di preoccupazione del paziente o dei familiari, il rischio di NCD postoperatorio soprattutto nei pazienti anziani è ancora scarsamente discusso preliminarmente tra i sanitari coinvolti nell'atto chirurgico e tra i sanitari e il paziente stesso. Secondo i pazienti e i caregiver (Li et al., 2023), le risposte da parte dei medici nella gestione dei sintomi cognitivi, delle strategie di prevenzione dei NCD e/o degli interventi atti a favorire il recupero cognitivo sono insufficienti.

Quanto inoltre discusso, seppure genericamente, nei paragrafi precedenti porta ad alcune considerazioni.

Merita inoltre una discussione specifica la questione di sottoporre a intervento chirurgico un paziente con un disturbo cognitivo preesistente. Le linee guida dell'*Association of Anaesthetists* (White et al., 2019) raccomandano quanto segue:

- che le persone con deterioramento cognitivo debbano ricevere gli stessi

standard di accesso all'assistenza sanitaria come le persone senza deficit cognitivi;
- la valutazione preoperatoria deve identificare la riserva cognitiva del paziente, in modo che la gestione e il follow-up possa essere adattata alle loro esigenze;
- il rischio di delirium e di declino cognitivo andrebbe sempre esplicitamente spiegato e riferito al paziente e ai caregivers/parenti;
- i caregivers e i familiari andrebbero sempre coinvolti nelle fasi di assistenza perioperatoria e postoperatoria;
- i caregivers e/o i parenti dovrebbero essere invitati ad accompagnare il paziente con deficit cognitivi verso la sala operatoria prima, e in reparto dopo l'intervento chirurgico;
- l'anestesia dovrebbe essere somministrata con l'obiettivo di ridurre al minimo le alterazioni cognitive perioperatorie;
- è necessario favorire un'assistenza multidisciplinare in tutte le fasi del processo chirurgico;
- ogni reparto di anestesia dovrebbe avere un anestesista di riferimento per gli adulti con deficit cognitivo;
- tutto il personale interessato deve ricevere una formazione sulla valutazione e trattamento del dolore nelle persone con deterioramento cognitivo.

Il riferimento alle linee guida sopra citate è particolarmente rilevante a fronte del progressivo invecchiamento della popolazione che diventa quindi sempre più fragile rispetto ai disturbi cognitivi postoperatori.

PREVENZIONE

Sebbene la possibilità di prevenire i disturbi cognitivi postoperatori si sia iniziata a studiare sistematicamente di recente, i dati preliminari disponibili indicano che può essere messa in atto una strategia di prevenzione degli NCD attraverso training specifici. Tali interventi sono a basso costo e non hanno rischi significativi. In particolare i software di training cognitivo come il Lumosity Brain Training (Lumos Lab, San Francisco California, non disponibile in lingua italiana) e il Posit Science Brain HQ (disponibile in lingua italiana), sembrerebbero preliminarmente dimostrare la loro efficacia nel prevenire il delirium e ulteriore compromissione cognitiva postoperatoria in studi clinici randomizzati. Humedain et al. (Humeidan et al., 2021) riportano un'incidenza significativamente inferiore di delirium (13,2% gruppo trattato vs 23% gruppo di controllo) in pazienti sottoposti a chirurgia maggiore (non cardiologica o neurologica) che hanno completato il training con Lumosity prima della chirurgia (1 ora di sessione di esercizi quotidiani per un minimo di 10 giorni nei giorni precedenti l'intervento). Song et al. (Song et al., 2019) hanno invece descritto un miglioramento significativo nella fluenza verbale e nello span di memoria (Digit span forward test) in pazienti anziani (età media 66 anni) che hanno completato un training cognitivo postoperatorio con il Posit (5 sessioni di 40 minuti ogni settimana, per circa 8 settimane, a partire da 4 settimane postintervento chirurgico di trapianto di polmone).

In generale, gli interventi cognitivi computerizzati offrono diversi vantaggi rispetto alla riabilitazione tradizionale ambulatoriale come, per esempio, la possibilità di seguire i pazienti da remoto e supervisionare i loro progressi (Anguera et al., 2013; Greaves et al., 2020). Tuttavia va considerato anche il livello di accettabilità e aderenza dei pazienti a questo tipo di trattamento computerizzato (Bowden et al., 2022).

Dati preliminari riguardano anche la neurostimolazione non invasiva. Tao et al. (Tao et al., 2023) hanno sottoposto a stimolazione transcranica a corrente continua (tDCS), con stimolazione anodica sulla corteccia prefrontale dorsolaterale, pazienti anziani (età media 70 anni) nei primi 3 giorni dopo intervento chirurgico di artroplastica totale dell'anca o del ginocchio. Nel gruppo trattato l'incidenza di delirium era ridotta rispetto al gruppo di controllo (4,9% di pazienti nel gruppo trattato hanno mostrato sintomi di POD vs. 19,7% pazienti nel gruppo di controllo).

CONCLUSIONI

Individuare i pazienti ad alto rischio ed evitare fattori precipitanti durante il percorso perioperatorio è uno step fondamentale per prevenire i disturbi cognitivi postoperatori. Contestualmente riconoscere prontamente i disturbi cognitivi postoperatori quando essi si manifestano, diagnosticarli correttamente

TABELLA 2 FATTORI DI RISCHIO (PREOPERATORI, INTRAOPERATORI E POSTOPERATORI) PER NCD

FATTORI DI RISCHIO

PREOPERATORI

- Età (>65 anni)
- Deterioramento cognitivo
- Disturbi del sonno
- Abuso di alcolici
- Uso di psicofarmaci
- Malattie cardiovascolari
- Diabete
- Insufficienza renale
- Basso livello di istruzione
- Carenza di vitamina D
- Depressione grave
- Fragilità

OPERATORI

- Chirurgia cardiaca e ortopedica
- Tempo di bypass cardiopolmonare
- Saturazione regionale di ossigenazione cerebrale (rScO2)
- Metodo anestesia (inalazione/infusione) e tipologia di anestesia
- Durata dell'anestesia
- Posizione di Trendelenburg

POSTOPERATORI

- Degenza prolungata in Unità di Terapia Intensiva (pari o superiore a 10 giorni)
- Complicazioni polmonari/respiratorie postoperatorie e infezioni
- Controllo inadeguato del dolore e/o uso di analgesici
- Basso livello ematocrito
- Stato depressivo grave riportato dal paziente

e mettere in atto le strategie di follow up e trattamento è determinante ai fini dell'ottimizzazione del percorso clinico del paziente sottoposto a chirurgia. La creazione di una task-force ospedaliera dove chirurghi, anestesisti, neurologi e neuropsicologi collaborano e valutano collegialmente i singoli casi potrebbe essere una risposta del sistema sanitario alla crescente incidenza delle alterazioni cognitive perioperatorie in una popolazione che invecchia sempre di più, insieme all'impegno costante nel testare trattamenti per ottimizzare gli esiti cognitivi postchirurgici dei pazienti. Infine, poiché non esistono dati sistematici sulle alterazioni dei quadri neuroradiologici, di medicina nucleare (PET-amiloide) e dei biomarcatori liquorali nel POCD, la loro distinzione da quadri cognitivi primariamente neurodegenerativi resta oggetto di studio, in particolar modo nei pazienti più giovani. Tale differenziazione diagnostica potrebbe essere di particolare rilievo applicativo alla luce dei nuovi trattamenti farmacologici per la demenza di Alzheimer (AD).

Bibliografia

• Anguera JA et al. Video game training enhances cognitive control in older adults. Nature 2013; 501, 97–101. doi: 10.1038/nature12486.

• Belrose J C, Noppens R R. Anesthesiology and cognitive impairment: a narrative review of current clinical literature. BMC Anesthesiol 2019; 19, 241. doi: 10.1186/s12871-019-0903-7.

• Berger M et al. The Effect of Propofol Versus Isoflurane Anesthesia on Human Cerebrospinal Fluid Markers of Alzheimer's Disease: Results of a Randomized Trial. J. Alzheimer's Dis 2016; 52, 1299–1310. doi: 10.3233/JAD-151190.

• Bowden T et al. Effectiveness of cognitive interventions for adult surgical patients after general anaesthesia to improve cognitive functioning: A systematic review. J. Clin. Nurs 2022; doi: 10.1111/jocn.16423.

• Cao XZ et al. Postoperative cognitive deficits and neuroinflammation in the hippocampus triggered by surgical trauma are exacerbated in aged rats. Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry 2010; 34, 1426–1432. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.07.027.

• Clancy O et al. The psychological and neurocognitive consequences of critical illness. A pragmatic review of current evidence. J. Intensive Care Soc 2015; 16, 226–233. doi: 10.1177/1751143715569637.

• Danielson M et al. Association between cerebrospinal fluid biomarkers of neuronal injury or amyloidosis and cognitive decline after major surgery. Br. J. Anaesth 2021; 126, 467–476. doi: 10.1016/j.bja.2020.09.043.

• de Tommaso M et al. Pearls and pitfalls in brain functional analysis by event-related potentials: a narrative review by the Italian Psychophysiology and Cognitive Neuroscience Society on methodological limits and clinical reliability—part I. Neurol. Sci. 2020; 41, 2711–2735. doi: 10.1007/s10072-020-04420-7.

• Degos V et al. Depletion of Bone Marrow–derived Macrophages Perturbs the Innate Immune Response to Surgery and Reduces Postoperative Memory Dysfunction. Anesthesiology 2013; 118, 527–536. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182834d94.

• Evered L et al. Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery-20181. J. Alzheimers. Dis. 2018a; 66, 1–10. doi: 10.3233/JAD-189004.

• Evered L et al. Cerebrospinal Fluid Biomarker for Alzheimer Disease Predicts Postoperative Cognitive Dysfunction. Anesthesiology 2016; 124, 353–361. doi: 10.1097/ALN.0000000000000953.

• Evered L et al. Association of changes in plasma neurofilament light and tau levels with anesthesia and surgery: Results from the CAPACITY and ARCADIAN studies. JAMA Neurol. 2018b; 75, 542–547. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4913.

• Feng X et al. Microglia mediate postoperative hippocampal inflammation and cognitive decline in mice. JCI insight 2, 2107a; e91229. doi: 10.1172/jci.insight.91229.

• Feng X et al. Microglia mediate postoperative hippocampal inflammation and cognitive decline in mice. JCI Insight 2, 2017b; doi: 10.1172/jci.insight.91229.

• Fong TG et al. Adverse Outcomes After Hospitalization and Delirium in Persons With Alzheimer Disease. Ann. Intern. Med. 2012; 156, 848. doi: 10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00005.

• Gholipour Baradari A et al. Administration of lidocaine to prevent cognitive deficit in patients undergoing coronary artery bypass grafting and valve plasty: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev. Clin. Pharmacol 2017; 10, 179–185. doi: 10.1080/17512433.2017.1266252.

• Greaves D et al. Computerised cognitive training to improve cognition including delirium following coronary artery bypass grafting surgery: protocol for a blinded randomised controlled trial. BMJ Open 2020; 10, e034551. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034551.

• Hirsch J et al. Perioperative cerebrospinal fluid and plasma inflammatory markers after orthopedic surgery. J. Neuroinflammation 2016; 13, 211. doi: 10.1186/s12974-016-0681-9.

• Hovaguimian F et al. Intraoperative ketamine administration to prevent delirium or postoperative cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis. Acta Anaesthesiol. Scand. 2018; 62, 1182–1193. doi: 10.1111/aas.13168.

• Hovens IB et al. (2015). Postoperative cognitive dysfunction and microglial activation in associated brain regions in old rats. Neurobiol. Learn. Mem. 2015; 118, 74–79. doi: 10.1016/j.nlm.2014.11.009.

• Hshieh TT et al. Cholinergic Deficiency Hypothesis in Delirium: A Synthesis of Current Evidence. Journals Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci. 2008; 63, 764–772. doi: 10.1093/gerona/63.7.764.

• Hu J et al. Interleukin-6 is both necessary and sufficient to produce perioperative neurocognitive disorder in mice. Br. J. Anaesth. 2018; 120, 537–545. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.096.

• Huang C et al. Exploring Postoperative Cognitive Dysfunction and Delirium in Noncardiac Surgery Using MRI: A Systematic Review. Neural Plast. 2018, 1–12. doi: 10.1155/2018/1281657.

• Humeidan ML et al. Effect of Cognitive Prehabilitation on the Incidence of Postoperative Delirium Among Older Adults Undergoing Major Noncardiac Surgery. JAMA Surg. 2021; 156, 148. doi: 10.1001/jamasurg.2020.4371.

• Inouye SK et al. The short term and long term relationship between delirium and cognitive trajectory in older surgical patients. Alzheimer's Dement. 2016; 12, 766–775. doi: 10.1016/j.jalz.2016.03.005.

• Inouye SK et al. Delirium in elderly people. Lancet 2014; 383, 911–922. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60688-1.

• Ji M-H et al. Changes in plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in aged patients with early postoperative cognitive dysfunction following total hip-replacement surgery. J. Anesth.2013; 27, 236–242. doi: 10.1007/s00540-012-1506-3.

• Li L et al. 'It was a great brain, and I miss it': lay perspectives on postoperative cognitive dysfunction. Br. J. Anaesth 2023; doi: 10.1016/j.bja.2023.02.003.

• Lian F et al. Propofol alleviates postoperative cognitive dysfunction by inhibiting inflammation via up-regulating miR-223-3p in aged rats. Cytokine 2022; 150. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155783.

• Liu J et al. Neuropsychological Tests in Post-operative Cognitive Dysfunction: Methods and Applications. Front. Psychol. 2021; 12. doi: 10.3389/fpsyg.2021.684307.

• Luo T et al. Propofol Limits Microglial Activation after Experimental Brain Trauma through Inhibition of Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase. Anesthesiology 2013; 119, 1370–1388. doi: 10.1097/ALN.0000000000000020.

• Murkin JM et al. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. Ann. Thorac. Surg. 1995; 59, 1289–1295. doi: 10.1016/0003-4975(95)00106-U.

• Palotás A et al. Coronary Artery Bypass Surgery Provokes Alzheimer's Disease-Like Changes in the Cerebrospinal Fluid. J. Alzheimer's Dis. 2010; 21, 1153–1164. doi: 10.3233/JAD-2010-100702.

• Price CC et al. Type and Severity of Cognitive Decline in Older Adults after Noncardiac Surgery. Anesthesiology 2008; 108, 8–17. doi: 10.1097/01.anes.0000296072.02527.18.

• Reinsfelt B et al. Open-heart surgery increases cerebrospinal fluid levels of Alzheimer-associated amyloid β. Acta Anaesthesiol. Scand. 2013; 57, 82–88. doi: 10.1111/j.1399-6576.2012.02769.x.

• Saxena S et al. The Role of Microglia in Perioperative Neuroinflammation and Neurocognitive Disorders. Front. Aging Neurosci. 2021; 13. doi: 10.3389/fnagi.2021.671499.

• Song Y et al. Home-Based Computerized Cognitive Training for Postoperative Cognitive Dysfunction After Lung Transplantation in Elderly Population. J. Nerv. Ment. Dis. 2019; 207, 693–699. doi: 10.1097/NMD.0000000000001032.

• Sun M et al. Dementia risk after major elective surgery based on the route of anaesthesia: a propensity score-matched population-based cohort study. eClinicalMedicine 2023; 55, 101727. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101727.

• Tan X et al. Microglia participate in postoperative cognitive dysfunction by mediating the loss of inhibitory synapse through the complement pathway. Neurosci. Lett 2023; 796, 137049. doi: 10.1016/j.neulet.2023.137049.

• Tao M et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation on postoperative delirium in elderly patients undergoing lower limb major arthroplasty: A randomized controlled trial. Brain Stimul. 2023; 16, 88–96. doi: 10.1016/j.brs.2023.01.839.

• Tetsuka S, Ogawa T. Posterior reversible encephalopathy syndrome: A review with emphasis on neuroimaging characteristics. J. Neurol. Sci. 2019; 404, 72–79. doi: 10.1016/j.jns.2019.07.018.

• Vacas S et al. Perioperative Brain Health in the Older Adult: A Patient Safety Imperative. Anesth. Analg 2022; 135, 316–328. doi: 10.1213/ANE.0000000000006090.

• van der Mast RC. Pathophysiology of Delirium. J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 1998; 11, 138–145. doi: 10.1177/089198879801100304.

• Verdonk F et al. Microglial production of quinolinic acid as a target and a biomarker of the antidepressant effect of ketamine. Brain. Behav. Immun. 2019; 81, 361–373. doi: 10.1016/j.bbi.2019.06.033.

• Vitish-Sharma P et al. The Trendelenburg Position and Cognitive Decline: A Case-Control Interventional Study Involving Healthy Volunteers. JMIR Perioper. Med. 2, 2019; e11219. doi: 10.2196/11219.

• Wan Y et al. Postoperative Impairment of Cognitive Function in Rats. Anesthesiology 2007; 106, 436–443. doi: 10.1097/00000542-200703000-00007.

• Wang X et al. Relationship between postoperative biomarkers of neuronal injury and postoperative cognitive dysfunction: A meta-analysis. PLoS One 2023; 18, e0284728. doi: 10.1371/journal.pone.0284728.

• White S et al. Guidelines for the peri-operative care of people with dementia. Anaesthesia 2019; 74, 357–372. doi: 10.1111/anae.14530.

• Yang T et al. Neuroinflammation after surgery: from mechanisms to therapeutic targets. Nat. Immunol. 2020; 21, 1319–1326. doi: 10.1038/s41590-020-00812-1.

• Yang T et al. Maresin 1 attenuates neuroinflammation in a mouse model of perioperative neurocognitive disorders. Br. J. Anaesth. 2019; 122, 350–360. doi: 10.1016/j.bja.2018.10.062.

• Yang X et al. Identification of individuals at risk for postoperative cognitive dysfunction (POCD). Ther. Adv. Neurol. Disord. 2022; 15, 175628642211143. doi: 10.1177/17562864221114356.

• Yuan Y et al. Exosome α-Synuclein Release in Plasma May be Associated With Postoperative Delirium in Hip Fracture Patients. Front. Aging Neurosci 2020; 12. doi: 10.3389/fnagi.2020.00067.

• Zhang J et al. The Choice of General Anesthetics May Not Affect Neuroinflammation and Impairment of Learning and Memory After Surgery in Elderly Rats. J. Neuroimmune Pharmacol. 2015; 10, 179–189. doi: 10.1007/s11481-014-9580-y.

• Zhang M, Yin Y. Dual roles of anesthetics in postoperative cognitive dysfunction: Regulation of microglial activation through inflammatory signaling pathways. Front. Immunol. 2023; 14. doi: 10.3389/fimmu.2023.1102312.

• Zheng B et al. Critical role of P2X7 receptors in the neuroinflammation and cognitive dysfunction after surgery. Brain. Behav. Immun. 2017; 61, 365–374. doi: 10.1016/j.bbi.2017.01.005.

• Zhou C et al. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after general anaesthesia: A meta-analysis. J. Int. Med. Res. 2016; 44, 1182–1190. doi: 10.1177/0300060516671623.

Congresso nazionale
LIMPE-DISMOV ETS
4-6 maggio 2023,
Padova

I disturbi neurologici funzionali

Condizioni eterogenee con un elevato impatto **socio-assistenziale**

All'inizio di maggio i neurologi della Società Italiana Parkinson e Disturbi del Movimento (LIMPE-DISMOV) riuniti a Padova per il 9° Congresso nazionale (1) hanno indicato che tramite tomografia a singolo fotone (SPECT/DaTSCAN) è possibile escludere o confermare la compromissione delle vie nervose dopaminergiche in pazienti che presentano sintomi di tipo parkinsoniano, ma non le altre caratteristiche cliniche della malattia di Parkinson, casi la cui diagnosi restava finora sempre molto incerta (2). "Possiamo così risolvere i dubbi diagnostici per casi di movimenti anomali che non rientrano nelle classiche manifestazioni dei tipici disturbi del movimento come Parkinson e parkinsonismi, tremore essenziale, distonie ecc." ha commentato il professor Angelo Antonini, Direttore del Centro per i Disturbi del Movimento dell'Università di Padova e organizzatore del Congresso. Tali casi rientrano invece nella categoria dei cosiddetti disturbi psicogeni del movimento, in sigla FMD (Functional Movement Disorders), che In Italia interessano circa 50mila pazienti, cifra non indifferente considerando che i malati di Parkinson vanno da 300 a 400mila. Questi disturbi rientrano nella più ampia categoria degli FND, i disturbi funzionali neurologici (3) che, dopo la cefalea, costituiscono la seconda ragione più comune per visite neurologiche, con un'incidenza stimata nell'ordine di 4-5 casi per 100.000 nella popolazione generale, una frequenza non lontana da quella di sclerosi multipla e malattia di Parkinson.

FND: DALLE ORIGINI AD OGGI

Le origini degli FND posso essere ricondotte a Sigmund Freud che nel 1895 pubblicò con Josef Breuer *Studien über Hysterie* il suo libro sull'isteria che nell'800 aveva un'accezione ben più vasta di oggi, comprendendo infatti gran parte delle condizioni psicopatologiche allora note. Freud, nato come neurologo prima di diventare il padre della psicanalisi, spiegò tale disturbo come somatizzazione inconscia di un PTSD (post traumatic stress disorder) che riemergeva sotto forma di disturbi somatici che chiamò sindrome di conversione.

Con il tempo gli psichiatri hanno evoluto le loro categorie diagnostiche e nel 2013 con la quinta edizione del Manuale diagnostico-statistico dei disturbi mentali (DSM V) è stata introdotta la categoria dei Sintomi somatici e disturbi correlati fra i quali rientrano i criteri diagnostici del disturbo neurologico funzionale che assumeva la qualità di sintomo (4). Nella diagnosi veniva sottolineata l'importanza dell'esame obiettivo sminuendo il fattore dello stress psicologico prossimale precedentemente richiesto come ponte eziologico ai sintomi, sulla falsa riga del vecchio concetto di disturbo di conversione.
Il DSM V ha superato le condizioni del disturbo di somatizzazione, del dolore somatoforme e del disturbo somatoforme indifferenziato del DSM IV confluite nel disturbo da sintomi somatici per il quale si sottolineava l'importanza cognitivo-comportamentale come base psicologica per la diagnosi in individui con sintomi fisici come dolore e/o affaticamento cronico, che, per quanto medicalmente inspiegabili, non necessitavano più di una definizione eziologica.
Con la quinta edizione del DSM è stata quindi eliminata la diagnosi di disturbo di somatizzazione in cui rientravano casi con sintomi neurologici funzionali di tipo sensori-motorio e altri importanti sintomi corporei, incluso il dolore, un sintomo che peraltro è riportato da molti pazienti con FND. Ciò ha avuto però un impatto negativo su clinica e ricerca: pensando a uno snellimento diagnostico non si era infatti considerato che il dolore è associato a una prognosi clinica sfavorevole del disturbo neurologi-

co funzionale e nei casi con dolore preminente è opportuno individuare marker secondari che posssano documentare un'eventuale comorbilità correlata al dolore, differenziando soggetti con caratteristiche cognitivo-comportamentali note per amplificare/perpetuare il dolore. L'ultima edizione del manuale pubblicata un mese fa, il DSM V-TR (5), ha eliminato definitivamente il disturbo di conversione parlando solo di FND o più correttamente di sintomi neurologici funzionali, a indicare come non si tratti di un unico disturbo con un'origine definita, bensì di una serie di sintomi che il medico osserva e dove i criteri del DSM V sono diventati fattori di rischio in una complessa partita fra istanze psicologiche, fisiologiche e socio/culturali. Oggi gli psichiatri sottolineano l'importanza del vissuto maladattivo di questi pazienti, ma enfatizzano l'importanza della valutazione neurologica perché a un primo esame del paziente spesso risulta difficile scoprire i fattori psicologici che stanno alla base delle manifestazioni cliniche.

SINTOMATOLOGIA VARIEGATA

A seconda del singolo paziente gli FND si presentano infatti con una gamma diversificata di sintomi e disturbi **(Tabella)**, a volte di breve durata, a volte invece persistenti anche per anni (6). In generale gli FND si dividono in due grosse categorie: crisi psicogene non epilettiche (PNES) e disturbi motori funzionali (FMD).
Le PNES appaiono come accessi epilettici generalizzati o altre forme di crisi epilettica, con movimenti incongrui, sensazioni e comportamenti simili a un vero attacco epilettico con transitorio calo dell'attenzione o nessun ricordo dell'evento. Possono esserci anche confusione, arealizzazione o perdita di coscienza, ma non scosse miocloniche. Secondo l'originale interpretazione freudiana dell'isteria le PNES possono essere considerate reazioni emotive incongrue o la risposta a vecchi traumi eccessivi. Come interessante curiosità va ricordato il fenomeno paradosso della cosiddetta normalizzazione forzata (FN, forced normalization) (7), dove l'interferenza psicologica costituita da un episodio psicotico all'opposto fa piuttosto scomparire la crisi epilettica, addirittura normalizzandone il tracciato EEGrafico: descritta per la prima volta da Elias Landolt nel '53, fu poi definita da Peter Wolf nel '91 con il termine di psicosi alternativa (8) a indicare come epilessia e psicosi si alternassero tra loro (9). I disturbi funzionali motori interessano i movimenti e comprendono debolezza o paralisi degli arti, tremore, mioclonie (un solo muscolo o un gruppo di muscoli), contrazioni involontarie con movimenti ripetitivi lenti o posture distoniche, alterazioni della deambulazione, della postura o dell'equilibrio, spasmi e contratture muscolo-tendinee, rigidità muscolare, tic.

L'IMPATTO SOCIO-ASSISTENZIALE

Si stima che gli FND interessino circa 4-12 adulti su 100mila e sono rari, ma possibili, anche prima dei 10 anni di età (10).
Questi disturbi colpiscono soprattutto giovani adulti con età compresa fra 28 e 40 anni circa, con un elevato livello di scolarità (11).
Altri fattori di rischio sono la disoccupazione, vivere da soli soprattutto in grossi centri urbani e avere un lavoro o una relazione affettiva insoddisfacenti.
Le donne sono sproporzionatamente più affette in tutti i fenotipi noti, con tassi del 70% nella maggior parte degli studi con ampie casistiche (12).
"In Veneto, se gli FND sono stimati nell'ordine di 3.637 casi, gli FMD sono 2mila, rappresentando comunque, dopo il tremore senile e la malattia di Parkinson, la terza causa più comune per cui un paziente si reca dal medico per disturbi del movimento" ha sottolineato il professor Michele Tinazzi dell'Università di Verona e Presidente LIMPE-DISMOV che sta già organizzando la conferenza 2024 della *Functional Neurological Disorder Society* che si terrà nella città scaligera dall'8 all'11 giugno dell'anno prossimo (13). "I livelli di disabilità e di compromissione della qualità della vita di questi pazienti sono del tutto paragonabili a quelli di chi soffre di veri disturbi del movimento e i costi socio-assistenziali sono forse anche maggiori per il loro infinto peregrinaggio sanitario con utilizzo di risorse anche strumentali del tutto superflue".
L'80% di questi pazienti, infatti, prima di arrivare a una corretta diagnosi e a un trattamento adeguato, continua, talora per anni il cosiddetto "doctor-shopping" degli autori anglosassoni, una vera e propria "odissea" da un medico all'altro con molteplici consultazioni e indagini nella gran parte dei casi inutili, costose e soprattutto inefficaci.
Il vero problema rappresentato da questi disturbi si gioca sul territorio, tant'è che nel 2017 il prof. Tinazzi ha

Tabella
FND: sintomi e disturbi associati

Debolezza o paralisi degli arti
Tremore
Mioclonie di un solo muscolo o di un gruppo di muscoli
Movimenti distonici
Alterazioni della marcia, della postura o dell'equilibrio
Spasmi e contratture dolorose
Rigidità muscolare
Tic
Alterazioni dell'eloquio: ad es. improvvisa balbuzie o difficoltà della parola
Disturbi del visus o dell'udito
Dolore (compresa cefalea cronica)
Bradicinesia e stanchezza
Astereoagnosia parziale o totale

attivato a Verona un centro, oggi di riferimento nazionale, collegato a centri internazionali per definire caratteristiche cliniche che aiutino a identificare questi pazienti già ai primi livelli di consultazione.
Dall'esordio dei sintomi all'arrivo al centro di Verona dove hanno finalmente trovato una corretta diagnosi questi i pazienti hanno impiegato in media 6,63 anni.
Nel frattempo oltre la metà di loro si è rivolto a un medico in media 6 volte all'anno per accertamenti diagnostici e visite specialistiche.
Hanno inoltre effettuato in media 7 sedute riabilitative fisiatriche o psicologiche e in qualche caso sono finiti in PS con successivo ricovero ospedaliero: il costo socio-sanitario annuo stimato per ognuno di loro è di 2.302 euro, di cui 1.524 a carico del SSR e 778 del paziente.
"Nella nostra Regione- ha spiegato il neurologo veneto- abbiamo attivato un piano formativo non solo per neurologi generali, ma anche per medici di medicina generale mettendo a punto con la SIMG e la FIMMG di Verona un apposito opuscolo (14) in modo da intercettare questi pazienti già ai primi livelli di consultazione perché il tempo fra esordio e diagnosi è fondamentale per evitare la cronicizzazione del disturbo".
Alcuni problemi sembrano legati anche alle difficoltà dei neurologi a comprendere i meccanismi alla base dei sintomi che possono sembrare frutto di simulazione assai difficile da risolvere medicalmente. Secondo un'ampia indagine di Randolph e Rochelle Evans della Cornell University di New York il loro grado di soddisfazione a trattare questi pazienti sarebbe infatti il più basso, inferiore anche a quello per lombalgia e insonnia, note per le basse percentuali di successo (15).
I neurologi dell'Università di Verona hanno attivato anche il Registro Italiano Disordini Motori Funzionali per raccogliere informazioni sui soggetti FMD di tutte le regioni italiane (16) e stanno collaborando con una task force internazionale che ne segue quasi cinquemila.

L'APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE

"La chiave per capire gli FMD è un intervento multidisciplinare con un team costituito non solo dal neurologo, ma anche dallo psicologo, dallo psichiatra, dai terapisti della riabilitazione (fisioterapista, logopedista ecc.). In questo modo il paziente viene trattato su più fronti (verbale, sensoriale, motorio ecc.) con miglioramenti significativi, arrivando talora a una completa remissione dopo mesi o anni di malattia", ha sottolineato il prof. Tinazzi.
Al di là di SPECT-DATscan, EMG, EEG e video-EEG per la PNES, non esistevano test in grado di orientare la diagnosi.
Di fronte a un paziente FND, una volta valutato lo stato di salute generale e l'anamnesi personale e familiare, per escludere una qualsiasi condizione neurologica o non neurologica in grado di causare la sintomatologia riscontrata ci si può avvalere dell'esame obiettivo e dell'anamnesi personale e familiare.
Neurologo, psichiatra o psicologo possono condurre esami fisici, neurologici e psichiatrici, oppure ricorrere a valutazioni strumentali soprattutto per escludere altre cause soprattutto in presenza di tremore, debolezza o disturbi della marcia e del visus."Sul modello veneto sarebbe quantomai opportuno istituire ambulatori dedicati in tutta Italia" -ha puntualizzato Carlo Dallocchio stretto collaboratore di Tinazzi che dirige la Struttura Complessa di Neurologia dell'ASST di Pavia. "Abbiamo imparato che il primo step del trattamento è far capire al paziente che consideriamo il suo disturbo reale e non una simulazione. Sentirsi accettato come malato lo aiuta ad accettare il trattamento che gli viene proposto anche se non darà una soluzione immediata, ma una correzione lenta che migliorerà i sintomi con il tempo e con l'applicazione.
Ad esempio il semplice esercizio fisico, se regolare e di intensità medio-bassa, è un intervento sicuro, adeguato e piacevole che può sgravare molti pazienti da una sofferenza da cui non vedevano via d'uscita nonostante le peregrinazioni mediche cui erano costretti. Dagli studi in corso l'effetto positivo di questa pratica risulta conservato almeno fino a 2 anni".

!

I disturbi neurologici funzionali costituiscono la seconda ragione più comune, dopo la cefalea, per visite neurologiche. Nella popolazione generale si stima un'incidenza di circa 4-5 casi/100.000 e una frequenza non molto diversa da quella della malattia di Parkinson

CROCEVIA PSICHIATRIA-NEUROLOGIA

È ormai chiaro che questa patologia si trova al crocevia tra neurologia e psichiatria e per risolvere l'enigma che rappresenta sono necessari suggerimenti da entrambe le discipline. Ad esempio due caratteristiche di questi pazienti neurologici sono squisitamente psicologiche (17) ovvero la loro sorprendente risposta al placebo e l'efficacia delle manovre distraenti, se nel corso dei cicli riabilitativi intensivi cui vengono sottoposti per riprogrammare il movimento che sembravano aver perso, richiedergli compiti distraenti tipo "acchiappa la palla che ti lancio mentre stai camminando" provoca un immediato miglioramento del cammino. Se riusciamo a distrarre il cervello dalla sua inconscia convinzione di essere malato il disturbo scompare, probabilmente perché si riattivano i circuiti del *sense of agency* della giunzione temporo-parietale. Anche se non è

esattamente lo stesso meccanismo, questo fenomeno non può non ricordare l'indimenticabile scena del film Risvegli dove Robin Williams risveglia dalla sua apatia catatonica simil-parkinsoniana una paziente da anni immobilizzata sulla sedia a rotelle per encefalite letargica che prende al volo una palla che Williams alias Sacks le aveva improvvisamente lanciato (18).

OPPORTUNITÀ TERAPEUTICHE

I farmaci a disposizione per i disturbi neurologici funzionali riguardano singoli aspetti del disturbo come dolore, cefalea, ansia, depressione, insonnia ecc.
La terapia cognitivo-comportamentale può modificare gli schemi di pensiero del paziente agendo sugli stati emotivi correlati al disturbo in modo da influenzarne il comportamento.
La terapia psicodinamica invece può aiutare a identificare e risolvere convinzioni ed emozioni che possono causare alcuni sintomi neurologici.
Gli esercizi di rilassamento e consapevolezza come la mindfulness possono aiutare a ridurre lo stress.
Alcuni individui traggono beneficio dall'ipnosi impiegata per indurre rilassamento e ridurre i sintomi (19) e dalla terapia EMDR (eye movement desensitisation and reprocessing therapy) (20).
La fisioterapia può trattare la debolezza muscolare o il movimento alterato, cercando di far riapprendere il normale controllo del movimento evitando un'eccessiva attenzione ai movimenti anomali (21). La terapia occupazionale è volta a migliorare il normale funzionamento nelle attività quotidiane.
La logopedia è volta a recuperare la capacità di parlare o deglutire compromessa.
I sintomi della FND possono aumentare quando l'attenzione si dirige ai movimenti indesiderati. Reindirizzare l'attenzione dal movimento anomalo mentre è in corso a un braccio o una gamba non interessati dal disturbo, eventualmente toccandolo, può ridurre il movimento anomalo o altri sintomi.
Altri trattamenti possibili sono la neurostimolazione tramite TMS o tDCS, cioè stimolazione magnetica transcranica spesso utilizzata per depressione e ansia e stimolazione elettrica transcutanea usata soprattutto per il dolore (22).

Cesare Peccarisi

Bibliografia

1. https://www.accademialimpedismov.it/congresso-limpe-2023
2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8203173/
3. https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/functional-neurologic-disorder
4. https://academic.oup.com/braincomms/article/2/2/fcaa156/5910543?login=false
5. https://psychnews.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.pn.2022.1.20
6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7850207/
7. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnint.2021.736248/full?utm_source=F-AAE
8. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.16276
9. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0393064510000332
10. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36752054/
11. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7604660/
12. https://www.neural.org.uk/assets/pdfs/neuro-numbers-2019.pdf
13. https://www.fndsociety.org/biennial-meeting/2024/2024-program-committee
14. https://barbaraganz.blog.ilsole24ore.com/2020/07/30/la-cantina-veronese-supporta-la-ricerca-medica-sulla-salute-mentale/
15. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20553329/
16. https://www.fondazionelimpe.it/registro-disturbi
17. https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mdc3.13077
18. https://www.youtube.com/watch?v=Hj52vD7KGxs
19. https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0042-1742287
20. https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/modifi-protocol-for-randomised-feasibility-study-of-eye-movement-
21. http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2014-309255
22. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589986421000757

D. Norata, S. Lattanzi, M. Silvestrini et al.

L'indice di fibrosi epatica FIB-4 come fattore predittivo dell'esito della trombolisi endovenosa in pazienti con ictus ischemico

Frontiers in Neurology 2023 Feb 24; 14: 1103063

Con circa 15 milioni di soggetti colpiti ogni anno nel mondo e un tasso di mortalità di circa un terzo, l'ictus rappresenta tuttora la seconda causa di morte e una delle principali cause di disabilità.
Nello specifico, di tutti gli ictus, la tipologia ischemica è quella più comune: rappresenta circa l'80% di tutti gli eventi acuti.
I trattamenti approvati a livello internazionale, l'attivatore tissutale del plasminogeno (rt-Pa) e l'intervento endovascolare mirano a una rapida ricanalizzazione arteriosa per ripristinare l'apporto di ossigeno e nutrienti all'area colpita. La ricanalizzazione precoce dopo l'ictus è associata, come noto, a una maggiore probabilità di esito favorevole.
In studi recenti, è stato dimostrato che **la malattia epatica è un fattore predittivo di mortalità in ambito ospedaliero e a lungo termine nei pazienti colpiti da ictus.** Inoltre, è associata in modo indipendente al rischio di complicanze emorragiche, la complicanza più frequente della trombolisi endovenosa, che porta a un esito sfavorevole e a un aumento del rischio di mortalità.
In questo nuovo studio prospettico di coorte, Davide Norata e colleghi dell'Università Politecnica delle Marche hanno analizzato l'associazione tra l'indice di fibrosi-4 (FIB-4), un marcatore di malattia epatica, e l'esito a tre mesi nei pazienti con ictus ischemico sottoposti a trombolisi endovenosa, nonché il tasso di emorragia intracranica sintomatica dopo trombolisi.
Sono stati arruolati pazienti consecutivi con ictus ischemico trattati con trombolisi e con un follow-up di 3 mesi. È stato calcolato il punteggio FIB-4 e sono stati utilizzati i valori di cut-off validati per indicare il rischio alto/basso di fibrosi epatica avanzata.
L'esito primario era la prognosi infausta a tre mesi, stimata come punteggio ≥3 della scala Rankin modificata (mRS).

B. Zizolfi, V. Foreste, M. Guida et al.

Primi dati epidemiologici italiani sulla possibile associazione tra endometriosi e sclerosi multipla

Journal of Clinical Medicine 2023;12, 2043; doi.org/10.3390/jcm12052043

L'endometriosi è una patologia infiammatoria estrogeno-dipendente che colpisce principalmente le donne in età riproduttiva. La patogenesi, il meccanismo di morbilità e la gestione di questa condizione sono ancora oggetto di studio. Secondo ricerche recenti, vi è una crescente evidenza che i fattori immunitari possono contribuire a creare un microambiente proinfiammatorio che consente agli impianti endometriali di sopravvivere in siti ectopici. In quest'ottica, a causa del profilo immunologico, è stato postulato un potenziale legame tra l'endometriosi e altre malattie autoimmuni.
In questo nuovo studio, Brunella Zizolfi dell'Università Federico II di Napoli e colleghi hanno condotto **la prima analisi epidemiologica sulla prevalenza di sclerosi multipla (SM) nelle pazienti con endometriosi**, attraverso lo studio della popolazione affetta da endometriosi del loro centro di riferimento. Hanno esaminato in particolare il profilo clinico delle pazienti arruolate e condotto analisi di laboratorio per tracciare il profilo immunitario e la possibile correlazione con altre patologie su base autoimmune. Complessivamente, sono state valutate 1.652 donne con endometriosi presso l'Università di Napoli Federico II, cercando poi retrospettivamente le pazienti con una co-diagnosi di SM. Sono state registrate le caratteristiche cliniche di entrambe le condizioni. Sono stati infine analizzati i profili sierici autoanticorpali e immunitari.
Dai dati è emerso che nove pazienti su 1.652 presentavano una co-diagnosi di endometriosi e SM (9/1.652 = 0,005%). Clinicamente, entrambe le patologie si sono presentate in forme lievi. La tiroidite di Hashimoto è stata riscontrata in due pazienti (2/9). Anche se non statisticamente significativo, è stato riscontrato un trend di variazione dei linfociti T CD4- CD8 e delle cellule B.
Secondo le conclusioni degli Autori, dunque, i risultati suggeriscono un aumento del rischio di SM nelle donne che soffrono di endometriosi, aumento che andrebbe approfondito con ulteriori studi su scala più ampia.

Dei 264 pazienti inclusi, 131 (49,62%) avevano un mRS ≥3 a tre mesi, con un punteggio FIB-4 significativamente più alto, rispetto a quelli con un punteggio mRS <3 (p <0,001).
Dopo aggiustamento per i possibili fattori confondenti mediante regressione logistica multivariata, il punteggio FIB-4 è rimasto un predittore significativo di esito sfavorevole (OR 1,894, p =0,011), insieme all'anamnesi di fibrillazione atriale (OR 3,488, p =0,017), al punteggio NIHSS all'ammissione (OR 1,305, p <0,001) e ai bassi valori di emoglobina (OR 0,730, p <0,001).
La trombectomia meccanica ha avuto un effetto favorevole sull'esito dei pazienti (OR 0,201, p =0,005). Il rischio di esito sfavorevole a tre mesi era significativamente più alto tra i 32 pazienti (12,1%) ad alto rischio di fibrosi grave (p =0,007).
I valori del punteggio FIB-4 erano anche correlati all'emorragia intracranica sintomatica (p =0,004), in particolare tra i pazienti con alta probabilità di fibrosi epatica avanzata (p =0,037).
Secondo gli Autori, il punteggio FIB-4 dunque, potrebbe essere considerato come potenziale marker indipendente di prognosi sfavorevole nei pazienti con ictus ischemico acuto sottoposti a trombolisi endovenosa.

S. Balestrini, V. Doccini, R. Guerrini et al.

Un Registro per conoscere la **sindrome di Dravet**: i primi dati dell'esperienza italiana

Epilepsia Open 2023 Mar 20. doi: 10.1002/epi4.12730. Online ahead of print

In questo articolo pubblicato su *Epilepsia Open*, Simona Balestrini dell'Ospedale Pediatrico Meyer di Firenze, e colleghi di altri Istituti descrivono il Registro Residras, dedicato alla sindrome di Dravet (DS), rara forma di epilessia con esordio in genere nel primo anno di vita, e ad altri fenotipi correlati alle mutazioni di *SCN1A*, quale paradigma di registro per le epilessie rare e complesse. Vengono presentati gli strumenti e la struttura della piattaforma integrativa, le principali caratteristiche emerse dalla coorte di pazienti inclusi nel Registro, con particolare attenzione agli aspetti demografici, agli esiti clinici e alla mortalità.
Il Registro è stato realizzato raccogliendo i dati in 24 centri italiani esperti e aggiornandoli regolarmente con cadenza almeno annuale. I pazienti sono stati arruolati prospetticamente, all'inizio del Registro, ma sono stati inclusi anche dati storici retrospettivi.
Il Registro Residras rappresenta un'ampia raccolta di dati nazionali standardizzati per la popolazione con DS. La piattaforma del Registro si basa su un framework condivisibile e interoperabile, che promuove la raccolta multicentrica di dati di alta qualità. In futuro, questa piattaforma integrata potrà rappresentare una risorsa preziosa per facilitare l'accesso a coorti di pazienti che potrebbero beneficiare di studi clinici con nuove terapie emergenti, per il monitoraggio della sicurezza dei farmaci e per delineare la storia naturale della malattia. La sua struttura la rende migliorabile in base alla crescente esperienza di utilizzo e facilmente adattabile ad altre sindromi epilettiche rare e complesse.
Attualmente sono inclusi 281 individui con DS e una mutazione *SCN1A* confermata. Per la maggior parte dei pazienti sono disponibili dati sull'epilessia (N =263) e sulle condizioni neurologiche generali (N =255), sulla base di almeno un aggiornamento del follow-up. L'età mediana alla prima valutazione clinica era di due anni (IQR 0-9), mentre all'ultimo follow-up era di 11 anni (IQR 5-18,5). Durante i 7 anni di attività del Registro, cinque pazienti sono deceduti, con un tasso di mortalità di 1,84 per 1.000 persone-anno. Analizzando i cambiamenti clinici nei primi cinque anni di follow-up, è emersa una differenza significativa nella funzione cognitiva (p <0,001), una maggiore prevalenza di disturbi comportamentali tra cui il deficit di attenzione (p <0,001), un peggioramento significativo del linguaggio (p =0,001) e della disabilità intellettiva (p <0,001).

K.P. Kepp, N.K. Robakis, S.L. Sensi et al.

Quanto "pesa" la **beta-amiloide** nella patogenesi della **malattia di Alzheimer**?

Brain 2023; awad 159; https://doi.org/10.1093/brain/awad159

Uno studio internazionale recentemente pubblicato su *Brain* da ricercatori danesi, americani e italiani fra cui anche il gruppo del professor Stefano Sensi dell'Università Gabriele D'Annunzio di Chieti-Pescara incrina la supremazia del trattamento con anticorpi monoclonali diretti contro la β-amiloide (Aβ), la proteina anomala che potrebbe perdere il suo ruolo di marker d'eccellenza nella malattia di Alzheimer (AD). Già nel 2019 uno studio di 7 anni con PET pubblicato su *Jama* (Hanseeuw BJ et al.) aveva indicato come, riguardo a danno neuronale e cognizione, le traiettorie di malattia fossero maggiormente correlate all'accumulo di tau piuttosto che di Aβ, anche se le variazioni delle due proteine erano strettamente connesse fra loro. In particolare, si osservava un iniziale aumento di Aβ già nelle fasi precliniche e al tasso di tale cambiamento era associato con effetto domino quello della tau, ma il declino cognitivo era più strettamente associato al cambiamento di quest'ultima proteina piuttosto che della Aβ.
Se il tasso di Aβ era basso lo era anche quello della tau e la cognitività restava stabile e nell'AD preclinico la valutazione tramite PET risultava utile a monitorare

la progressione della malattia.
Secondo gli Autori dello studio di *Brain* i buoni risultati finora ottenuti dai farmaci anti-Aβ, ormai considerati il gold standard e da molti ritenuti anche capaci di un disease modyifing effect, confermano in ogni caso l'ipotesi a cascata dell'amiloide, ma la ridimensionano in quanto essa non riesce a spiegare tutto. Dal punto di vista clinico i trattamenti anti-Aβ finora impiegati infatti non avrebbero effetti certi sulla sfera cognitiva.
Per quanto l'Aβ sia certamente implicata alla genesi della malattia, i dati di genetica, clinica, biochimici e, come abbiamo visto, anche di imaging, suggeriscono per la più grave delle demenze un'eziologia più complessa e multifattoriale dove l'amiloide svolgerebbe un ruolo eziologico minore a cui si aggiunge in maniera preponderante anche quello della proteina tau.
Allo studio di *Brain* fa eco un altro studio policentrico di ricercatori di Canada, Finlandia, Germania, Olanda, Regno Unito e Svezia diretti da Catherine Jane Mummery dell'University College di Londra appena pubblicato su *Nature Medicine* (Mummery CJ et al. 2023) focalizzato ancora sulla proteina tau dei microtubuli contro la quale sono stati usati oligonucleitidi antisenso (ASO) che in 24 settimane l'hanno più che dimezzata grazie al silenziamento genico del suo RNA messaggero.
La tau iperfosforilata correlata al declino cognitivo nella malattia di Alzheimer dove si accumula a livello intracellulare, aggregandosi in oligomeri e fibrille che formano grovigli neurofibrillari intraneuronali è codificata dal gene *MAPT* (Microtubule Associated Protein Tau) associato ai microtubuli neuronali. Tale proteina è implicata anche nella paralisi sopranucleare progressiva, nella degenerazione corticobasale, nella malattia di Parkinson (aplotipo H1) e nelle forme familiari di demenza frontotemporale (aplotipo H2), tant'è che si parla di taupatie.
Anche se occorreranno altri studi di conferma, gli Autori sottolineano il crescente numero di dati a favore del ruolo chiave degli aggregati di tau iperfosforilata nella neurodegenerazione dementigena. Nel loro studio tramite l'ASO MAPTRx (BIIB080, Ionis Pharmaceuticals) è stata inibita l'espressione del gene *MAPT*: condotto su 46 pazienti con malattia di Alzheimer lieve, di cui 34 assegnati a terapia con MAPTRx e 12 al placebo. Lo studio era di fase 1b randomizzato, in doppio cieco e controllato, a dose crescente multipla che ha valutato la sicurezza, la farmacocinetica e l'impiego target di MAPTRx. I soggetti erano suddivisi in quattro coorti con somministrazioni in bolo intratecale di MAPTRx a dose crescente 3:1 o placebo ogni 4 o 12 settimane per 13 settimane, seguite da un periodo post-trattamento di 23 settimane. È stata osservata una diminuzione dose-dipendente della concentrazione di tau totale nel liquido cerebrospinale con una riduzione media superiore al 50% rispetto al basale a 24 settimane dall'ultima dose nei gruppi MAPTRx da 60 mg (quattro dosi) e 115 mg (due dosi).
Il trattamento non ha fatto registrare eventi avversi gravi con una differenza dell'1,9% rispetto al placebo (rispettivamente 9,4 vs 7,5%) e tutti erano lievi o moderati.

Cesare Peccarisi

A. Landolfi, M. Picillo, R. Erro et al.

Deficit olfattivo nella **malattia di Parkinson**: validata una versione breve del "classico" **test UPSIT**

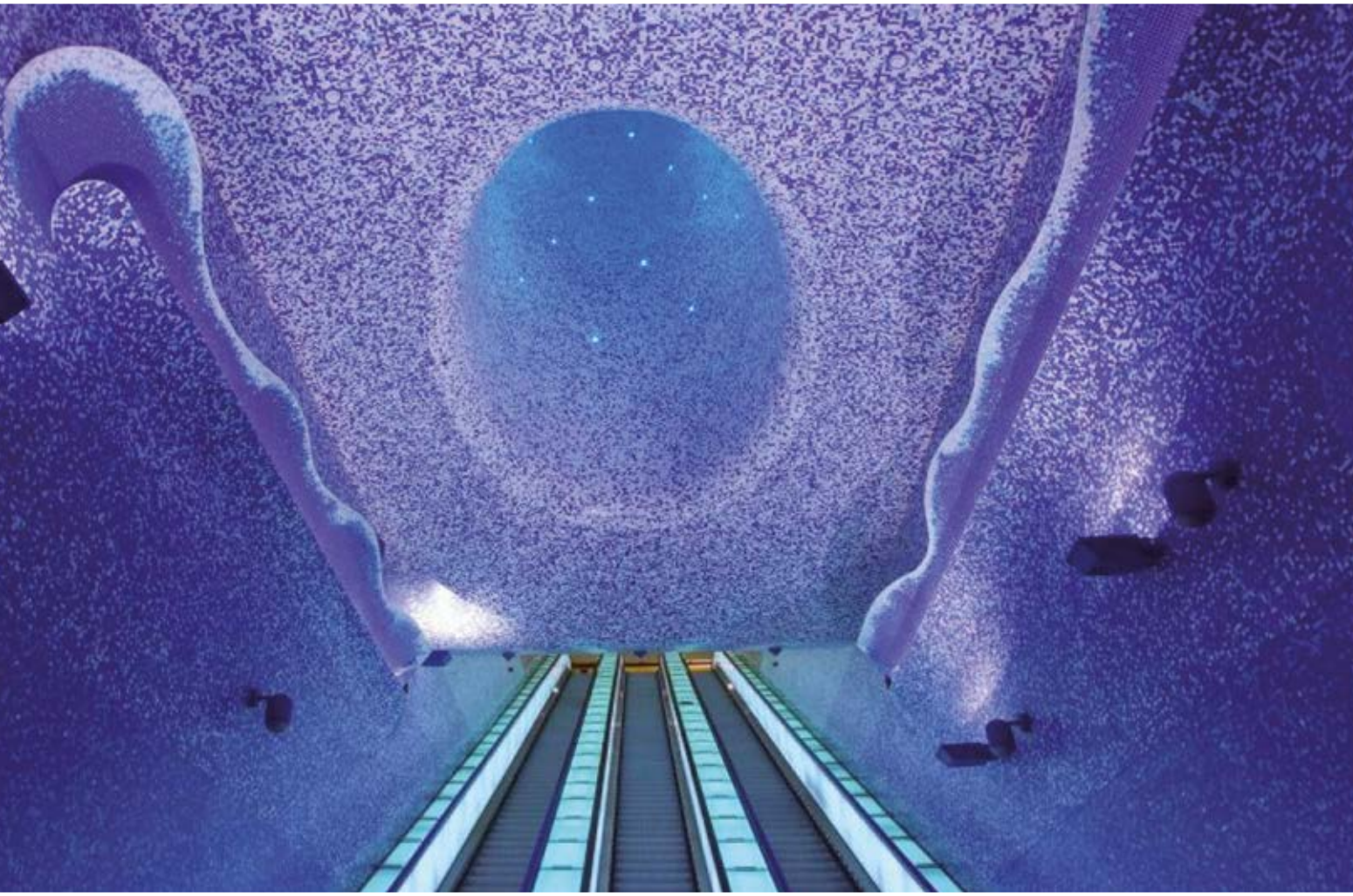
Neurological Sciences 2023; 44: 889–895

L'iposmia rappresenta un marcatore precoce e affidabile per la malattia di Parkinson (PD). In questo ambito, il test di identificazione degli odori dell'Università della Pennsylvania (UPSIT) è lo strumento più utilizzato per rilevare il deficit olfattivo nei pazienti con PD, in ambito sia clinico sia di ricerca. Esso consiste in 40 odori microincapsulati che vengono rilasciati grattando strisce standardizzate impregnate. Il suo uso è stato validato in diverse coorti, con un adattamento al tipo di odori utilizzati a seconda della regione del mondo in cui viene utilizzato.
Annamaria Landolfi, dell'Università di Salerno, e colleghi hanno sviluppato e validato in passato la versione italiana dell'UPSIT in cui alcuni odori praticamente sconosciuti ai soggetti italiani, come il formaggio cheddar, il pan di zenzero e la trementina sono stati sostituiti da altri odori. Lo scopo di questo nuovo studio era di fornire una versione più breve del test UPSIT adattato all'italiano, in grado di discriminare tra pazienti con PD e soggetti sani. Mediante diversi approcci statistici univariati e multivariati, sono stati selezionati 8 item con i quali è stato addestrato un modello di analisi discriminante *partial-least-square* e un modello di albero decisionale. Entrambi i modelli hanno ottenuto risultati migliori con la versione a 8 item rispetto a quella a 40 item. L'area sotto la curva delle caratteristiche operative del ricevitore (AUC-ROC) costruita con gli otto odori selezionati **ha mostrato le migliori prestazioni (sensibilità 86,8%, specificità 82%) nel predire la condizione di Parkinson a un punto di cut-off ≤6. Queste prestazioni erano superiori a quelle precedentemente calcolate per il test UPSIT a 40 item (sensibilità 82% e specificità 88,2% con un punto di cut-off ≤21).** Dal punto di vista qualitativo, gli Autori sottolineano che la selezione ottenuta contiene un odore, quello di mela, specifico per l'Italia, a sostegno della necessità di un adattamento culturale dei test olfattivi. D'altro canto, alcuni dei migliori odori discriminanti selezionati sono in comune con le versioni di test olfattivi brevi già esistenti e validate su pazienti con PD di altre culture, **a sostegno dell'idea che possano esistere modelli olfattivi specifici per la malattia che meriterebbero un'ulteriore valutazione.**

53° CONGRESSO SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA

Napoli - 21-24 ottobre 2023

Centro Congressi - Mostra d'Oltremare



Sin
SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA

FONDAZIONE SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA
Sin

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA SIN

SienaCongress
Via del Rastrello 7 - 53100 Siena
Tel. 0577 286003 - email: info@neuro.it - www.neuro.it

Ascriptin
protegge[1]

Prevenzione degli eventi atero-trombotici[1]

Effetto tampone, in vivo, degli idrossidi di magnesio e alluminio, privi di effetti sistemici, sul pH del succo gastrico attorno a valori di 3-5, vicini al pK dell'acido acetilsalicilico, che permette:

Protezione della mucosa gastrica dagli effetti irritanti e lesivi dell'acido acetilsalicilico[1]

Assorbimento di acido acetilsalicilico più rapido[1]

Indicazione[1]
- Antiaggregante piastrinico
- Analgesico, antipiretico, antireumatico

Posologia[1]
antiaggregante piastrinico:
1 compressa o ½ compressa al giorno

analgesico, antipiretico, antireumatico:
1-2 compresse 2-4 volte al giorno

RCP ASCRIPTIN

1. Ascriptin compresse: riassunto delle caratteristiche del prodotto

Classe A - RR; Prezzo: € 2,32. Confezione da 20 compresse divisibili.
Cod: ASC23ADV001 – RCP incluso
Depositato presso AIFA in data 24/03/2023

ACARPIA