Anno XV - n. 4 - 2019

la NEUROLOGIA italiana

Periodico di aggiornamento e informazione in collaborazione con Sin

LA MEDICINA DI GENERE IN NEUROLOGIA

Emicrania, Malattia di Parkinson, Sclerosi multipla

MALATTIA DI ALZHEIMER E VARIANTI

Impiego della metodica flutemetamol-PET nella diagnosi differenziale

CONGRESSI

Le novità dal 50° meeting nazionale SIN

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

4

medico e paziente
MP edizioni

MP edizioni

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

CREDERE NELLA SCIENZA SIGNIFICA CREDERE NEL FUTURO

Umberto Veronesi

Assicurati tutti i numeri delle nostre riviste

ABBONATI SUBITO O RINNOVA L'ABBONAMENTO!

15,00 euro
Medico e Paziente

25,00 euro
Medico e Paziente
+
La Neurologia Italiana

Le modalità di pagamento sono le seguenti

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

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

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

la NEUROLOGIA italiana
Anno XV - n. 4 - 2019
Periodico di aggiornamento e informazione in collaborazione con Sin

Anno XV - n. 4 - 2019

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

info@medicoepaziente.it

DIRETTORE EDITORIALE
Anastassia Zahova

ABBONAMENTI
Per le informazioni sugli abbonamenti
telefonare allo 024390952

REDAZIONE
Folco Claudi, Piera Parpaglioni, Cesare Peccarisi

SEGRETERIA DI REDAZIONE
Concetta Accarrino

PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE
Elda Di Nanno

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO
Gennarina Arabia, Carlo Avolio, Piero Barbanti, Elena Carapelle, Barbara Garavaglia, Licia Grazzi, Sergio Modoni, Ciro Mundi, Alessandra Nicoletti, Maria Teresa Pellecchia, Marina Picillo, Alessandra Solari

DIRETTORE COMMERCIALE
Carla Tognoni carla.tognoni@medicoepaziente.it

STAMPA
Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

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

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

Direttore Responsabile
Sabina Guancia Scarfoglio

SOMMARIO 4

RUBRICHE

5 NEWS **DALLA LETTERATURA**

7 **CONGRESSI**
Le novità dal 50° meeting nazionale SIN

14
LA MEDICINA DI GENERE
DALLE ORIGINI AD OGGI
Barbara Garavaglia

16 **RICERCA**
LA NEUROLOGIA DI GENERE
Che cos'è e quali sono le prospettive per il futuro
Il gruppo di studio SIN "Neurologia di genere" ha lo scopo di individuare e studiare i fattori che agiscono in maniera differenziale nell'uomo e nella donna, nell'ottica di sviluppare strategie sempre più efficaci per la diagnosi, prevenzione e cura delle patologie neurologiche
Gennarina Arabia

18 **PATOLOGIE NEURODEGENERATIVE**
MALATTIA DI PARKINSON
Differenze di genere nei sintomi motori
e non motori della malattia
In queste pagine, le Autrici riassumono le principali evidenze che riguardano le differenze di genere nella MP. Migliorare la conoscenza in questo ambito permetterebbe di individuare nuove direzioni nello sviluppo di un trattamento adeguato, anche in relazione al genere
Alessandra Nicoletti, Marina Picillo, Maria Teresa Pellecchia

la NEUROLOGIA italiana
Anno XV - n. 4 - 2015
Periodico di aggiornamento e informazione in collaborazione con SIN

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

Stampa: Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

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

Come abbonarsi a LA NEUROLOGIA ITALIANA

Abbonamento annuale € 12,00

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

Numeri arretrati € 6,00

MODALITÀ DI PAGAMENTO

1. **Bollettino di ccp** n. 94697885 intestato a:
   M e P Edizioni Medico e Paziente srl
   Via Dezza, 45 - 20144 Milano
   Si prega di scrivere i dati e l'indirizzo in stampatello
2. **Bonifico bancario**: Beneficiario:
   M e P Edizioni
   IBAN: IT 41 V 05034 01691000000023440
   Specificare nella causale l'indirizzo a cui inviare la rivista

23 EMICRANIA
L'EMICRANIA in ITALIA
Un Libro Bianco ne traccia l'identikit
Il Centro di riferimento per la Medicina di Genere dell'ISS ha redatto un Libro Bianco in cui sono presentati i risultati dell'indagine CERGAS Bocconi sull'impatto socio-economico e sanitario dell'emicrania, con particolare attenzione alle differenze di genere
A cura della redazione (Folco Claudi)

28 NEUROALGOLOGIA
DOLORE nell'EMICRANIA
Inquadramento e innovazioni nella terapia di profilassi
L'attenzione alle differenze di genere appare essenziale nell'emicrania, una patologia diffusa che coinvolge non solo gli aspetti fisici, ma anche quelli emozionali, cognitivi, comportamentali e relazionali, nuocendo alla qualità di vita e impoverendo le relazioni affettive e sociali. Nelle donne, l'impatto della malattia è più accentuato rispetto a quanto osservato negli uomini
Licia Grazzi

32 PATOLOGIE IMMUNOMEDIATE
SESSO e GENERE nella SCLEROSI MULTIPLA
L'impatto della malattia sulla genitorialità
La sclerosi multipla presenta differenze di genere in molti degli aspetti cha la caratterizzano, dal rischio di ammalare alla prognosi. Trattandosi di una patologia che si manifesta in genere nel giovane adulto, la genitorialità richiede un'attenta pianificazione
Alessandra Solari

36 DEMENZE
UTILIZZO DELLA METODICA FLUTEMETAMOL-PET NEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI ALZHEIMER E VARIANTI
Elena Carapelle, Sergio Modoni, Ciro Mundi, Carlo Avolio

G. DALLA VOLTA, P. ZAVARISE, A. PEZZINI ET AL.

Il fenomeno dell'aura emicranica e la sua evoluzione: valutazione degli effetti di una combinazione di 5-idrossi triptofano, Tanacethum parthenium e magnesio rispetto alla somministrazione di solo magnesio

Pain Research and Management 2019 Oct 9; 6320163

L'aura ha ricevuto finora scarsa attenzione negli studi clinici. Nessuno di essi infatti si è focalizzato sulla possibilità di modulare questo fenomeno, né si è verificato se la sua corretta gestione possa tradursi in un migliore controllo della fase acuta di cefalea.
Per colmare questa lacuna, Giorgio Dalla Volta, del Centro per le cefalee dell'Istituto Clinico Città di Brescia, e colleghi hanno condotto uno studio pilota monocentrico, con l'obiettivo di confrontare gli effetti di Aurastop, un'associazione di *Tanacetum parthenium* (150 mg estratto allo 0,8 per cento =1,2 mg di partenolide attivo), *Griffonia simplicifolia* (20 mg di 5-idrossi triptofano) e magnesio (185 mg di magnesio pidolato) con quelli di magnesio somministrato da solo (2,25 grammi a compressa, corrispondente a 184 mg di Mg^{++}) nel trattamento degli attacchi acuti di emicrania con aura.
Tra giugno 2017 e giugno 2018, sono stati arruolati 50 pazienti consecutivi (27 uomini e 23 donne, di età media di 31 [18–57] anni) con almeno tre episodi di aura all'anno.
Ai partecipanti è stato chiesto di tenere traccia dei successivi quattro episodi di emicrania con aura, nonché di assumere una compressa di Aurastop all'inizio dei successivi due episodi di aura e una compressa di magnesio da sola al verificarsi del terzo e del quarto attacco di aura.
Quarantotto pazienti (96,0 per cento) hanno registrato una riduzione maggiore del 50 per cento nella durata dell'aura se trattati con Aurastop, contro sette pazienti (14,0 per cento) che l'hanno ottenuta quando hanno assunto solo magnesio. Inoltre, 48 pazienti (96,0 per cento) hanno mostrato una riduzione maggiore del 50 per cento della disabilità correlata all'aura dopo l'assunzione di Aurastop rispetto a cinque pazienti (10,0 per cento) dopo l'assunzione di solo magnesio. Infine, i pazienti che hanno assunto Aurastop non avevano bisogno di assumere antidolorifici nel 35 per cento degli attacchi di aura rispetto al 3 per cento di quando assumevano solo magnesio.
Questi risultati, secondo gli Autori, supportano l'ipotesi che Aurastop possa essere efficace nell'interferire con il fenomeno dell'aura e forniscono evidenza del fatto che il beneficio clinico attribuibile a questa combinazione di molecole possa essere maggiore di quello ottenuto con singoli composti di comprovato effetto sulla biologia dell'emicrania.

P. ANNUNZIATA G. MASI, P. SOLA ET AL.

Caratteristiche cliniche e di laboratorio come fattori prognostici nella mielite acuta trasversa nell'adulto: uno studio italiano multicentrico

Neurological Sciences 2019; 40:1383–1391

La mielite acuta trasversa (ATM) è un'infiammazione che nteressa in particolare la sostanza grigia e la sostanza bianca in uno o più segmenti adiacenti al midollo spinale, che ne risulta danneggiato. In questo studio multicentrico e retrospettivo, Pasquale Annunziata dell'Università di Siena e colleghi di altri istituti italiani hanno confrontato le caratteristiche cliniche, di laboratorio e radiologiche di diversi sottogruppi di ATM – diagnosticata secondo i criteri stabiliti dal gruppo di lavoro sulla mielite trasversa (TMCWG) – così come di mielopatie trasversali acute non infiammatorie (NIATM) per identificare possibili fattori prognostici a breve e a lungo termine. Sono così stati arruolati 110 pazienti con ATM e 15 con NIATM ricoverati in cinque unità operative di neurologia sul territorio italiano tra gennaio 2010 e dicembre 2014. Dall'analisi statistica dei dati è emerso che, rispetto ai pazienti con NIATM, quelli con ATM avevano una frequenza significativamente più elevata di disturbi sensoriali isolati all'esordio (chi-quadro = 14,7), ma una frequenza significativamente più bassa di sintomi motori (chi-quadro = 12,4). I pazienti ATM con disabilità elevata alla dimissione presentavano più sintomi motorio-sensoriali senza (OR =3,87) e con disfunzione sfinterica all'esordio (OR =7,4) rispetto a quelli con disabilità bassa. L'età più elevata (OR =1,08) e il coinvolgimento motorio-sensoriale dello sfintere all'esordio (OR =9,52) erano significativamente associati a

un punteggio di disabilità elevato alla dimissione e dopo un follow-up mediano di un anno. Gli Autori concludono che la diagnosi di ATM è prevalente rispetto a quella di NIATM quando si verifica una sintomatologia sensoriale all'esordio. Nell'ATM, i pazienti più anziani e con coinvolgimento motorio-sensoriale, con o senza compromissione dello sfintere al momento del ricovero, potrebbero presentare un rischio maggiore di prognosi sfavorevole alla dimissione e a lungo termine, e perciò richiederebbero un trattamento tempestivo e più appropriato.

A.M. PIETROBONI, F. SCHIANO DI COLA, D. GALIMBERTI ET AL.

La beta amiloide nel CSF è predittiva di atrofia cerebellare ed è associata a una cattiva prognosi nella sclerosi multipla

Multiple Sclerosis and Related Disorders 2019; 37: 101462

La neurodegenerazione è presente fin dalle prime fasi della sclerosi multipla (SM) e correla strettamente con la disabilità clinica. Questo studio è stato disegnato con l'obiettivo di valutare la connessione tra il carico di amiloide e l'atrofia precoce della sostanza grigia cerebellare rispetto all'atrofia cerebrale precoce nei pazienti con SM. Gli Autori hanno reclutato 40 pazienti con SMRR di nuova diagnosi e hanno misurato i livelli di β-amiloide 1-42 (Aβ) in campioni di liquido cerebrospinale di tutti i soggetti. I partecipanti sono stati sottoposti a esame neurologico e risonanza magnetica cerebrale (MRI) al basale. Ventinove su 40 pazienti hanno ripetuto una risonanza magnetica cerebrale al follow-up di un anno. Le scansioni pesate in T1 sono state segmentate utilizzando il protocollo Voxel-Based Morphometry e lo Spatially Unbiased Infratentorial Toolbox dallo Statistical Parametric Mapping. Il confronto tra i gruppi in termini di frazione parenchimale cerebellare (sostanza grigia + sostanza bianca/volume cerebellare totale in percentuale) ha mostrato differenze significative tra $A\beta^{high}$ e $A\beta^{low}$ al basale e dopo follow-up. Allo stesso modo, il confronto tra i gruppi in termini di frazione di sostanza grigia cerebellare ha mostrato differenze significative tra $A\beta^{high}$ e $A\beta^{low}$ al basale e dopo il follow-up. L'analisi di regressione multipla ha mostrato che la concentrazione di CSF Aβ è il miglior predittore della frazione di materia grigia cerebellare, sia al basale sia nel corso del tempo ($\beta = 0{,}505$, $\beta = 0{,}377$). Non sono emersi risultati significativi per quanto riguarda l'atrofia cerebrale globale e la concentrazione di CSF Aβ. In conclusione, l'atrofia cerebellare precoce, molto più che l'atrofia cerebrale globale, sembra cruciale nel predire la cattiva prognosi nella SM.

A. SARICA , P. VALENTINO, A. QUATTRONE ET AL.

Valutazione del profilo del tratto corticospinale nella sindrome pura dei motoneuroni inferiori: uno studio di imaging mediante tensore di diffusione

Neurodegenerative Disorders 2019 Nov; 12: 1-11. doi: 10.1159/000503970. [Epub ahead of print]

Lo scopo di questo studio era valutare il profilo di diffusione del tratto corticospinale (CST) in pazienti con sindrome pura dei motoneuroni inferiori (pLMND) che al basale non mostravano alcun coinvolgimento clinico o elettrofisiologico dei motoneuroni superiori e in pazienti affetti da SLA. Sono stati arruolati 15 pazienti con SLA con tempo di conduzione motoria centrale (CMCT) ritardato e 14 pazienti pLMND con tempo di conduzione normale, oltre a 15 controlli sani. Per ogni paziente sono state ricavate mappe di anisotropia frazionaria (FA), diffusività media (MD), diffusività assiale (AD) e diffusività radiale (RD). Il profilo CST è stato ricostruito con lo strumento di quantificazione delle fibre automatizzato; le sue proprietà di diffusione sono state quantificate voxel per voxel e quindi confrontate a coppie tra i gruppi. Inoltre, è stato addestrato un classificatore random forrest per valutare la capacità delle metriche di diffusione CST nel distinguere i gruppi in coppia dai controlli. È emerso che i pazienti SLA presentavano ampie anomalie microstrutturali nell'intero CST, documentate dalla riduzione di FA e dall'aumento della RD, mentre i pazienti pLMND mostravano una diminuzione della FA focale e un maggiore aumento di AD nel peduncolo cerebrale e nel braccio posteriore della capsula interna rispetto ai controlli. La random forrest ha rivelato che la metrica DTI distingueva accuratamente i pazienti SLA e i pazienti pLMND dai controlli (accuratezza del 96,67 e del 95,71 per cento, rispettivamente). Lo studio dimostra che il tratto corticospinale era compromesso sia nei pazienti con SLA sia in quelli con pLMND, suggerendo così che la metrica DTI è uno strumento affidabile per rilevare sottili cambiamenti nei motoneuroni superiori nei pazienti con pLMND, anche in assenza di anomalie cliniche e di CMCT.

MEDICINA del SONNO

Diagnosi precoce e terapia personalizzata per il paziente narcolettico

In occasione del 50° Congresso SIN di Bologna, l'Associazione Italiana Medicina del Sonno (AIMS) ha organizzato un simposio intitolato "Ipersonnie del sistema nervoso centrale", in cui sono intervenuti i più importanti esperti di narcolessia del panorama mondiale

Ha aperto il simposio il Professor Giuseppe Plazzi, Responsabile del Centro di Medicina del Sonno di Bologna, descrivendo brevemente la narcolessia e uno strumento proposto di recente per la sua diagnosi precoce.
La narcolessia è una malattia rara, poco conosciuta e sottodiagnosticata, per la quale si registrano ritardi diagnostici fino a 10 anni e problemi nel follow-up e nell'aderenza alla terapia.
Il Centro di Bologna collabora con l'Associazione Italiana Narcolettici e Ipersonni (AIN) fin dalla sua fondazione, cercando di facilitare il percorso diagnostico e l'accesso ai farmaci.
Di recente l'AIN ha sviluppato il **Progetto Red Flags della Narcolessia**, coinvolgendo l'AIMS, la SIN, varie Società di area pediatrica e la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), che **ha identificato i sintomi e segni di allarme che qualsiasi medico dovrebbe rilevare, sia in età pediatrica che nell'adulto, per avviare le verifiche diagnostiche.** Nel bambino e nell'adolescente le Red Flags sono eccessiva sonnolenza diurna, cataplessia e pubertà precoce e/o anomalo aumento di peso. **Nell'adulto, va posta attenzione a eccessiva sonnolenza diurna e cataplessia, e, in tutte le età, si possono associare allucinazioni, paralisi del sonno e alterazioni della qualità del sonno.**
Nelle Red Flags si forniscono inoltre dettagli sulle diverse modalità con le quali si possono presentare tali sintomi, sempre con l'obiettivo di evitare che essi sfuggano all'osservazione dei medici o che siano erroneamente attribuiti a cause diverse dalla narcolessia. Ad esempio, la cataplessia si può presentare nella forma tipica, con perdita generalizzata del tono muscolare, o in forme parziali, che si manifestano come modificazioni più o meno marcate della mimica facciale, più frequenti in età pediatrica.
Il Professor Emanuel Mignot, Direttore del Center for Sleep Sciences and Medicine della Stanford University (USA), è intervenuto sul tema dell'eziologia dell'ipersonnia di origine centrale e, in particolare della narcolessia. La distruzione dei neuroni che producono ipocretina nell'ipotalamo è stata individuata nel 2000, come meccanismo patogenetico della narcolessia. Si è trattato del punto di arrivo di più di un secolo di studi. Infatti, le prime descrizioni del disturbo risalgono alla fine dell'Ottocento, ma la prima descrizione della clinica della narcolessia, come la si conosce oggi, si deve a Constantin Von Economo che, negli anni seguenti l'epidemia di Spagnola del 1918, definì le caratteristiche dell'encefalite letargica. L'analisi di campioni prelevati post-mortem permise di correlare l'ipersonnia a un danno dell'area ipotalamica posteriore, esteso talvolta al tronco encefalico. Negli anni Cinquanta, fu possibile provare che il disturbo è caratterizzato da un'anomalia del sonno REM. Seguirono la definizione di un modello canino della narcolessia, negli anni Settanta, e l'identificazione della relazione fra narcolessia e specifici aplotipi del sistema HLA, per arrivare agli anni 2000 quando, come sopra riportato, fu dimostrata la perdita di neuroni orexinergici/ipocretinergici. Dal 2009 in poi, sono seguite altre scoperte importanti, come quella della definizione del ruolo dei linfociti T CD4 nel processo di distruzione dei neuroni orexinergici contro l'ipocretina e quella del mimetismo molecolare tra componenti del virus H1N1 e l'autoantigene dell'ipocretina.
Il Professor Claudio Bassetti, Direttore della Clinica Neurologica dell'Ospedale Universitario di Berna, in Svizzera, ha focalizzato il suo intervento sugli aspetti clinici delle ipersonnie del sistema nervoso centrale.
Nella **narcolessia di tipo 1, l'esordio è caratterizzato dall'eccessiva sonnolenza diurna,** che si manifesta non solo con attacchi di sonno, ma anche con la necessità di fare sonnellini, con la sensazione di fatica o con comportamenti automatici, che il paziente utilizza per resistere al sonno.
Patognomonica nella forma di tipo 1, è la cataplessia; circa il 50 per cento dei pazienti, inoltre, presenta paralisi del sonno e/o allucinazioni.
Frequenti sono i disturbi del sonno e, più raramente, alla narcolessia si possono associare disturbi psichici.
Come rilevato da uno studio, il 96 per cento delle persone con narcolessia ha una deficienza di ipocretina

e il 50-60 per cento ha allucinazioni o paralisi del sonno.

I criteri diagnostici non sempre permettono di identificare con facilità la narcolessia. Ad esempio, in un paziente con ipersonnia ed eccessiva sonnolenza diurna compatibile con la diagnosi di narcolessia, ma senza cataplessia, va posta una diagnosi differenziale con condizioni come la deprivazione di sonno, in particolare nei turnisti, e, in altri casi, si devono escludere patologie da lesione del talamo e dell'ipotalamo, il Parkinsonismo e malattie psichiatriche. Inoltre, episodi simil-cataplettici si possono osservare, seppure raramente, in soggetti normali (10-20 per cento), nell'epilessia e in alcune malattie psichiatriche. D'altra parte, va ricordato, che, a oggi, questa difficoltà di riconoscimento dei sintomi fa sì che molti narcolettici debbano aspettare 10-15 anni per ricevere la corretta diagnosi. Ciò significa che, nel dubbio, i medici pensano ad altre condizioni, come causa dei sintomi, e non alla narcolessia.

Il 18-34 per cento dei pazienti narcolettici presenta una forma di tipo 2, meno frequente e con una eccessiva sonnolenza diurna meno grave. La cataplessia può svilupparsi in fasi successive, fino a definire un quadro da narcolessia di tipo 1. I problemi di definizione clinica di questa forma sono simili a quelli della narcolessia di tipo 1 e la diagnosi si fa per esclusione.

La terza forma di ipersonnia centrale è l'ipersonnia idiopatica. Rara, spesso di origine familiare, è caratterizzata da sonnolenza irresistibile, con sonnellini più lunghi, sonno notturno prolungato e difficoltà di risveglio, che è tipicamente assente nei pazienti con narcolessia. Anche in questo caso, si arriva alla diagnosi per esclusione.

Il Professor Yves Dauvilliers, Direttore del Centro del Sonno del Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, si è focalizzato **sulla relazione tra neurodegenerazione e ipersonnie.** Il tema è stato affrontato da numerosi studi che hanno mostrato, per esempio, una relazione fisiopatologica tra livelli di beta amiloide e ipocretina-1 nell'insorgenza della malattia di Alzheimer, nonché un minore accumulo cerebrale di amiloide, in pazienti anziani con narcolessia di tipo 1 rispetto ai controlli, documentato con la PET e suggestivo di un minore rischio di amiloidopatie correlate all'Alzheimer in questa forma di narcolessia.

L'ultima relazione del simposio, è stata quella del Professor Luigi Ferini Strambi, dell'Istituto San Raffaele di Milano, che ha illustrato **i trattamenti disponibili per le ipersonnie centrali, e in particolare per la narcolessia.** Per questo disturbo, caratterizzato da molteplici sintomi, è assolutamente necessaria una terapia combinata, che preveda, al contempo, un trattamento sia comportamentale sia farmacologico, senza tralasciare un supporto sociale e psicologico.

Per quanto riguarda il **trattamento comportamentale**, occorre evitare la deprivazione di sonno, attivando misure di igiene del sonno notturno, che deve essere regolare, e si possono distribuire pisolini programmati, durante il giorno, per evitare gli attacchi di sonno.

Attualmente, per il **trattamento farmacologico** della narcolessia sono indicati modafinil, pitolisant, sodio oxibato, e solriamfetol, che ha appena ricevuto il parere positivo dal CHMP, ma non è stato ancora introdotto in clinica in Europa e in Italia. Si usano, ma off label, anche alcuni antidepressivi o il metilfenidato.

Da sottolineare che **le Linee Guida indicano come con un unico farmaco spesso sia difficile controllare tutti i sintomi della narcolessia.** Il modafinil è indicato solo nella terapia della sonnolenza, il sodio oxibato solo nella narcolessia con cataplessia, mentre il pitolisant è indicato nella narcolessia con o senza cataplessia.

Più nello specifico, sodio oxibato è importante perché normalizza il sonno molto perturbato dei pazienti narcolettici, con un effetto peculiare: non c'è solo un aumento del sonno profondo, ma diminuiscono i passaggi tra i diversi stadi del sonno. Pitolisant è un antagonista/agonista inverso del recettore H3 dell'istamina, sovrapponibile, come efficacia sull'eccessiva sonnolenza diurna, al modafinil, ed efficace anche nel ridurre gli attacchi cataplettici. Il pitolisant ha dimostrato la sua efficacia anche a lungo termine. La venlafaxina funziona sulla cataplessia, ma non è stato definito il meccanismo d'azione di tale effetto e, comunque, non è indicata per questo impiego.

Solriamfetol è un inibitore del reuptake della dopamina e della norepinefrina, che determina una risposta dose-dipendente e la dose ideale è quella più elevata: 300 mg. Il relatore ha citato anche baclofen, un agonista del recettore GABA b, che ha un meccanismo d'azione simile a quello del sodio oxibato, ma non è indicato nella narcolessia, e gli oppioidi che, come riscontro casuale, hanno evidenziato un effetto nei confronti della cataplessia, spiegabile con il fatto che inibiscono il sonno REM e che possono incrementare il numero di cellule che producono orexina.

In conclusione, **il paziente narcolettico ha bisogno di una terapia personalizzata,** con la prescrizione di diversi farmaci, in base ai sintomi prevalenti, tenendo conto sia dell'età dei pazienti, sia delle comorbilità, ed è necessaria una periodica rivalutazione del quadro sintomatico.

La NEUROLOGIA a PORTATA di "CLICK"

Nasce una piattaforma online innovativa, dedicata all'aggiornamento medico-scientifico dello specialista neurologo

La neurologia e più in generale le neuroscienze rappresentano oggi gli ambiti più dinamici della ricerca. Nel corso degli ultimi anni infatti, la scoperta dei meccanismi che sottendono numerose patologie neurologiche ha portato allo sviluppo e all'introduzione in clinica di farmaci innovativi, che solo qualche tempo fa potevano sembrare un'utopia, ma che oggi hanno segnato una svolta nel trattamento e nella prognosi dei pazienti affetti da patologie gravi e disabilitanti. Foriera dei successi ottenuti, la ricerca nel campo delle neuroscienze non si arresta, anzi prosegue a ritmi vertiginosi. Restare sempre aggiornati in un contesto così dinamico e in continua evoluzione può rappresentare una vera sfida per il neurologo, il quale spesso si trova a dover fare i conti non solo con la pratica clinica quotidiana, ma anche con complessi protocolli burocratici, cartelle cliniche elettroniche e oneri amministrativi che lasciano davvero poco spazio (e tempo) per l'aggiornamento scientifico. Proprio sulla base di queste considerazioni ha preso le mosse una lodevole iniziativa, promossa e sostenuta da Biogen, pensata proprio per offrire al clinico l'opportunità di avere un costante collegamento con il panorama della ricerca internazionale e con le scoperte scientifiche più rilevanti. Si tratta del portale Neurodiem, esclusivamente dedicato allo specialista neurologo, la cui versione italiana è stata presentata nell'ambito del Congresso della Società Italiana di Neurologia, di Bologna.

"I temi della formazione e dell'aggiornamento costante dei neurologi italiani, che siano giovani o di maggiore esperienza, sono una priorità per la Società Italiana di Neurologia" – ha commentato il Prof. **Gianluigi Mancardi**, *Past-President della SIN. "Accogliamo dunque con entusiasmo, interesse e partecipazione l'arrivo di una piattaforma unica nel suo genere come Neurodiem. Sono convinto che avere la possibilità di consultare contenuti scientifici sempre aggiornati, con approfondimenti anche personalizzati, sarà una grande opportunità di formazione continua e un importante stimolo di aggiornamento costante. La tecnologia in ambito sanitario ha rappresentato e rappresenta tutt'oggi una grande opportunità. Al contempo, il moltiplicarsi delle fonti di informazioni e la loro velocità di diffusione ha radicalmente modificato la fruizione delle stesse. Un portale caratterizzato da grande affidabilità delle fonti, indipendente nella selezione dei contenuti e di facile fruizione ritengo possa essere uno strumento estremamente utile per il neurologo nella sua pratica quotidiana".*

Neurodiem non è un semplice sito internet, quanto piuttosto una piattaforma interattiva che oltre a raccogliere contenuti scientifici dalla letteratura internazionale, di alto livello, indipendenti e imparziali, offre la possibilità di seguire i principali congressi mondiali con video-commenti di esperti in diverse aree cliniche della neurologia. I migliori specialisti condividono i risultati delle loro ricerche o un'opinione o ancora, l'esperienza clinica personale nella gestione dei pazienti.
L'iscrizione al portale è completamente gratuita e offre l'accesso ad abstract e articoli completi: grazie a una partnership con oltre 25 tra le più prestigiose riviste internazionali è possibile scaricare i testi integrali delle pubblicazioni. I contenuti sono selezionati sulla base della loro rilevanza e dei progressi scientifici nel campo delle

LE AREE CLINICHE TRATTATE

- Cefalee
- Cognitività
- Demenza
- Dolore
- Epilessia
- Genetica
- Imaging
- Disturbi del movimento
- Neurochirurgia
- Disturbi neuromuscolari
- Neuro-oncologia
- Neurologia pediatrica
- Neuro-oftalmologia
- Terapia intensiva
- Ictus
- Riabilitazione
- Sclerosi multipla
- Medicina del sonno

neuroscienze e sono forniti da science writer indipendenti e partner di comitati scientifici interni. Tutto ciò garantisce la completa autonomia editoriale di Neurodiem.

IL COMITATO SCIENTIFICO

MARTIN FARLOW (Indianapolis, USA):
Malattia di Alzheimer

DANIEL KANTOR (Coconut Creek, USA):
Sclerosi multipla

RAMAN SANKAR (Los Angeles, USA):
Epilessia

ROBERT SAWYER (Buffalo, USA):
Stroke

BRUNO DUBOIS (Parigi, Francia):
Malattia di Alzheimer

ALBERT LUDOLPH (Ulm, Germania):
Disturbi neuromuscolari

FABRIZIO STOCCHI (Roma, Italia):
Disturbi del movimento

Merita di essere segnalato anche il fatto che gli iscritti al portale hanno la possibilità di personalizzare l'accesso ai contenuti in base agli interessi e alle preferenze, in modo da avere un aggiornamento mirato e immediato. Neurodiem dunque permette di restare sempre al passo con gli sviluppi della ricerca neurologica, in modo da offrire al paziente un'assistenza clinica che sia la migliore possibile. Il portale rappresenta anche un esempio concreto di sinergia virtuosa tra il mondo accademico, quello della ricerca e dell'industria, testimoniando ancora una volta la dedizione e l'impegno di Biogen nel campo delle neuroscienze.

"Offrire servizi e soluzioni che vadano oltre le scelte terapeutiche è da sempre nel nostro DNA.
Siamo quindi orgogliosi di presentare un ulteriore frutto del nostro impegno in questa direzione: un nuovo e unico portale interamente dedicato alle neuroscienze che ha l'obiettivo di offrire un'informazione scientifica verificata, affidabile e sempre aggiornata", commenta **Giuseppe Banfi**, *Amministratore Delegato di Biogen Italia. "Auspichiamo che Neurodiem divenga un punto di riferimento innanzitutto per i neurologi, ma anche per gli altri professionisti sanitari e per i giornalisti scientifici. Neurodiem è stato pensato e sviluppato da Biogen Healthcare Solutions per offrire un supporto concreto al fine di essere costantemente aggiornati in modo semplice, immediato e anche personalizzato. Essere pionieri in un ambito così complesso come quello delle neuroscienze significa raccogliere e superare ogni giorno tante sfide, per lo sviluppo di nuove terapie che aiutino il miglioramento della qualità di vita delle persone e nella pratica clinica quotidiana.*
Con Neurodiem il nostro intento è quello di supportare la comunità scientifica, mettendo ordine nel crescente volume di informazioni provenienti da innumerevoli fonti e rispondendo così a una esigenza di semplificazione, oltre che di affidabilità, degli specialisti".

SCLEROSI MULTIPLA

Come orientare la scelta del primo trattamento

L'ultimo quarto di secolo ha rivoluzionato il panorama dei trattamenti per la sclerosi multipla (SM) e ha visto nascere e moltiplicarsi le opzioni terapeutiche, fino ad arrivare a un'ampia gamma di farmaci disponibili. Oggi esistono oltre 15 molecole dal profilo di efficacia-sicurezza ben noto. Per il clinico **orientarsi in questo "mondo di farmaci" diventa una sfida, soprattutto quando la scelta riguarda il primo trattamento.** Il tema è stato trattato in maniera esaustiva in un simposio nell'ambito del Congresso SIN di Bologna, dal titolo "Trattamento precoce nella SM: responsabilità e impatto clinico", focalizzato sulle fasi iniziali di malattia, con le componenti infiammatorie e neurodegenerative in cui, come noto, **vi è una finestra terapeutica fondamentale nei primi mesi/anni di malattia, all'interno della quale si pensa sia possibile intervenire, determinando effetti sulla prognosi a lungo termine.**

La SM ha due fasi: una di durata variabile da soggetto a soggetto e costituisce il tempo per raggiungere l'EDSS 3, e una seconda fase ovvero il tempo per passare da EDSS 3 a 6, è costante e non ha predittori di durata. Nella fase 1, i predittori di minore durata sono le relapse e la loro gravità (intesa come ridotta capacità di recupero successivo) nei primi anni di malattia.
Come scegliere dunque il trattamento? Diventa fondamentale il corretto giudizio prognostico che si basa sulla valutazione dei fattori demografici-ambientali e clinici, e dei biomarker (strumentali e umorali, seppure questi ultimi ancora non molto diffusi).

I fattori prognostici clinici che danno maggiori indicazioni nel paziente all'esordio di malattia sono i parametri RMN. Dagli studi emerge come vi sia una stretta relazione tra parametri RMN al basale e dopo 15 anni: i pazienti che accumulano maggiore disabilità sono quelli con un maggiore carico lesionale al basale in termini di lesioni in T2 e volume lesionale. È importante anche la sede delle lesioni. In pazienti CIS, le lesioni spinali correlano con un maggiore rischio di conversione a SM clinicamente definita. Analogamente le lesioni tronco-encefaliche hanno un impatto prognostico negativo: i pazienti con lesioni sottotentoriali per esempio, raggiungono più rapidamente una disabilità EDSS 3. L'obiettivo deve essere quello di modificare l'accumulo di lesioni eloquenti nel midollo spinale nei primi anni di malattia.

Il messaggio dunque è quello di essere "tosti, veloci, incisivi" qualora nei pazienti ci siano fattori prognostici negativi. **Cade così la differenza tra farmaci di prima o di seconda linea, e sembra piuttosto che la differenza sia tra "paziente grave e paziente meno grave".** In un soggetto che presenta alla diagnosi un quadro RMN prognosticamente sfavorevole, andrebbe attuato un trattamento aggressivo in modo da interferire con il decorso della malattia e sulla disabilità futura.
Le strategie sono sostanzialmente l'escalation therapy e l'induction therapy. Esistono evidenze a supporto del trattamento aggressivo che ci vengono da studi di confronto tra interferone (IFN) e farmaci più "forti", quali per esempio TRANSFORMS, CARE MS 1 e OPERA 1-2: in questi trials, i pazienti randomizzati a IFN avevano un outcome peggiore rispetto all'altro gruppo di trattamento. Altro esempio a favore dell'induction therapy è quello che viene dal mitoxantrone (MTX), seppure poco usato per motivi di sicurezza. I pazienti trattati in modo aggressivo con MTX per 6 mesi hanno un ritardo nella progressione di disabilità addirittura di 18 mesi, e soprattutto ciò si evidenzia nei soggetti che avevano un EDSS basso. Un esempio di terapia estrema è il trapianto a seguito del quale l'attività clinica e di risonanza viene praticamente azzerata. Tanto più si è aggressivi, tanto più alta è la quota di pazienti che raggiunge il criterio NEDA (No Evidence of Disease Activity). **L'algoritmo decisionale per l'ottimizzazione della terapia deve tenere conto sia dei fattori clinici e prognostici di malattia, che delle prospettive, preferenze e caratteristiche del paziente** (desiderio di gravidanza, propensione al rischio, modalità di somministrazione, comorbilità ecc.).

Al di là della scelta del farmaco un aspetto cruciale è lo stretto monitoraggio per individuare il prima possibile la mancata risposta o la risposta non adeguata alla terapia. Ciò permette di effettuare un'escalation ad altri farmaci o un ri-trattamento nel caso di terapie pulsate. Stabilire una risposta subottimale non è semplice dato che a oggi non esiste un criterio univoco. La tendenza è quella di usare score compositi come il modified RIO (mRIO) score o il MAGNIMS score. Gli studi sugli score compositi derivano da pazienti trattati con IFN beta, mentre vi sono pochi dati per gli altri farmaci. Al riguardo, è da segnalare un'esperienza in corso al San Raffaele di Milano, che riguarda l'osservazione prospettica di soggetti in terapia con fingolimod. I dati presentati a Bologna sono relativi a pazienti (340 soggetti, durata di malattia di almeno 10 anni, EDSS mediano 2,4) con almeno 4 anni di follow up. In questo studio si è valutato quanto ciò che accade nel primo anno di trattamento fosse predittivo dell'andamento di malattia a 4 anni. Ebbene, il 33 per cento dei soggetti soddisfa il criterio NEDA a 4 anni (il 50 per cento a 2 anni), e nel follow up solo il 37 per cento presenta una ricaduta clinica. Successivamente si sono valutati i parametri di una prognosi più sfavorevole nei tre anni successivi. Ecco cosa emerge: avere una ricaduta nel primo anno piuttosto che avere un'evidenza di nuove lesioni alla RMN risulta altamente predittivo di un tempo alla ricaduta più precoce. Ciò suggerisce che il livello di attenzione dovrebbe essere estremamente alto nel primo anno. A livello esplorativo, è stato applicato il mRIO score: la maggior parte dei pazienti soddisfa il criterio 0, ma stratificando per il mRIO score si è osservato che chi ha un valore di 2 o 3 ricade più precocemente. I dati presentati sul fingolimod sono solo una parte della ricerca che si sta conducendo e che ha l'obiettivo di identificare non solo i fattori clinici che possono predire la risposta al fingolimod, ma anche l'eventuale presenza di un substrato genetico favorente una risposta al farmaco.

Quale sia la strategia terapeutica migliore resta un tema dibattuto. È meglio la terapia di escalation o la terapia induttiva? Non è possibile dare una risposta certa, dal momento che esistono perplessità in entrambi i casi. L'orientamento generale comunque è quello di una scelta personalizzata. **Sembra evidente che una terapia con un'alta attività antinfiammatoria fin dall'inizio abbia un importante impatto sulla prognosi a medio-lungo termine.**

Nel definire l'efficacia di una terapia tuttavia, non possiamo limitarci a considerare solo il suo potere antinfiammatorio, ma anche gli effetti sulla componente neurodegenerativa di malattia. La neurodegenerazione ini-

zia precocemente e probabilmente gioca un ruolo importante nella storia clinica del paziente. Da molti anni è stato dimostrato che **nell'encefalo vi sia una componente atrofica precocissima.** Negli studi con follow up lungo (13 anni) si osserva che nel deterioramento dell'EDSS a lungo termine, l'unico predittore è quello relazionato al danno a carico della sostanza grigia, compatibile con un quadro neurodegenerativo; il danno interessa sia la sostanza grigia corticale che quella profonda e pertanto si configura come marcatore di disabilità a lungo termine, correlato tra l'altro anche al deficit cognitivo tipico di molti pazienti al progredire della malattia. L'impiego di tecniche sofisticate come la diffusione o il Magnetization Transfer Ratio ha confermato che l**e variabili associate al danno della sostanza grigia correlano meglio con la disabilità a lungo termine.** Oggi viene indicata come sostanza grigia apparentemente normale, dato che alla RMN convenzionale sembra indenne, ma applicando le tecniche più avanzate si scopre che è tutto tranne che normale. Una misura del danno neurodegenerativo è il diametro degli assoni del corpo calloso, e attualmente si cerca di unire i dati derivanti dagli studi di RMN con una componente biologica liquorale. Esistono parametri liquorali che sono esplicitamente relazionati all'attività neurodegenerativa e correlano con la disabilità a lungo termine (i neurofilamenti sono un esempio di marcatore di danno a carico dell'assone). La parvalbumina, attualmente in studio, è potenzialmente un marker di neurodegenerazione: livelli elevati si riscontrano in quei pazienti che nei 4 anni successivi hanno un'evoluzione negativa di malattia in termini di accumulo di disabilità. La demielinizzazione che è precoce in molti pazienti, nelle fasi più avanzate di malattia può diventare addirittura predominante rispetto alle lesioni a carico della sostanza bianca, e sembra correlare molto bene con la forma secondaria progressiva di malattia, la più temuta. I follicoli meningei ricchi soprattutto di linfociti B producono citochine infiammatorie che poi diffondono all'interno della corteccia cerebrale e oltre. Ciò determina una demielinizzazione e soprattutto un'attivazione microgliale cronica che può contribuire all'ulteriore danno a carico del neurone e dell'assone.

Da queste considerazioni emerge un diverso interesse verso le terapie: oggi per il clinico **è importante che un trattamento non solo riduca le ricadute o le lesioni che prendono contrasto, ma sia in grado di prevenire la fase secondaria progressiva e la neurodegenerazione.** Alcune terapie come il fingolimod hanno un impatto nel ridurre il danno a carico della sostanza grigia, con effetti dunque anche sulla componente neurodegenerativa; e di fatto, queste terapie sono quelle che agiscono meglio sulla prevenzione della fase secondaria progressiva.

In estrema sintesi, possiamo dire che l'assenza di nuove lesioni o di lesioni che prendono contrasto o di ricadute è fondamentale, ma non può essere ritenuta una condizione sufficiente per garantire una prognosi favorevole al paziente. L'atrofia ha un peso importante e dal momento che si evidenzia molto precocemente, **un approccio razionale potrebbe essere quello di trattare il paziente come se avesse un'importante componente neurodegenerativa in atto, anche se la sostanza grigia risulta "apparentemente normale".**

Infine, ma non per importanza, va presa in esame l'azione che il primo trattamento ha sul sistema immunitario e il suo impatto sulle scelte terapeutiche successive.

In funzione dell'impatto che le terapie hanno sul sistema immunitario (SI) possiamo individuare due cluster: terapie per l'escalation e terapie di reset. Le prime modificano il SI in modo transitorio; infatti alla sospensione del trattamento le modifiche non persistono (immunomodulanti, immunosoppressori e farmaci che operano un sequestro cellulare come fingolimod, siponimod). Al gruppo di reset (selettivo o non selettivo) appartengono i farmaci il cui effetto persiste anche dopo la sospensione del trattamento.

Per quanto riguarda l'escalation, vi sono molecole che agiscono sulla capacità energetica e sul metabolismo delle cellule quando queste ultime si attivano (dimetilfumarato, teriflunomide). In pratica questi farmaci riducono l'attività metabolica dei linfociti. Per il sequencing è da tenere presente che a seguito di questi trattamenti si può verificare una modesta linfopenia che in alcuni casi può tuttavia essere anche grave, persistente e di difficile risoluzione. Questi farmaci possono essere impiegati in prima linea in pazienti con malattia lieve, e possono essere usati in mantenimento in pazienti con malattia aggressiva reduci da una terapia di induzione. **Nel caso in cui non sia sufficiente alterare il metabolismo energetico dei linfociti, la scelta dovrebbe ricadere sulle molecole che operano un sequestro cellulare** (fingolimod, siponimod). Quello che si osserva dopo somministrazione di questi farmaci è una forte riduzione delle cellule T naive e T centrale della memoria, mentre i T effettori della memoria sono liberi di spostarsi. Aumentano i livelli di Treg e B reg: mesi o anni dopo somministrazione di fingolimod si ha un aumento delle Breg e ciò avviene soprattutto in pazienti che rispondono meglio alla terapia.

L'espansione dell'effetto va oltre le Treg, sul TNF-alfa proinfiammatorio: fingolimod riduce TNF-alfa e aumenta la produzione di IL-10 antinfiammatoria e agisce sull'espressione del CD80 che va a impattare sui meccanismi di presentazione antigenica e sul meccanismo di innesco dell'attivazione dei linfociti. La linfopenia potrebbe essere un problema per il sequencing; tuttavia **la sospensione del farmaco porta a una risalita dei linfociti molto rapida e controllata che si completa nell'arco di 1-2 mesi. Quindi dopo un trattamento con fingolimod, si può iniziare una terapia abbastanza precocemente.**
Siponimod ha un meccanismo molto simile al fingolimod, ma estende l'efficacia a livello centrale: ha effetti sugli astrociti e sulla microglia, di rimielinizzazione e di riparo delle lesioni.
Le terapie di reset selettivo (es. alemtuzumab diretto contro CD52) riducono drasticamente la conta linfocitaria, praticamente azzerandola, e successivamente avviene la ripopolazione del sistema immunitario. Non si arriva mai a una popolazione come pre-terapia, se non dopo molto tempo, e questo è importante per il sequencing. Le scelte successive sono fortemente condizionate dalla linfopenia che si viene a sviluppare. **Altra caratteristica delle terapie di reset selettivo è che esplicano l'effetto sui linfociti, ma solo in alcuni compartimenti. Se questo da una parte è un dato di sicurezza, dall'altra aumenta il rischio di lasciare dei cloni reattivi e la possibilità della malattia di rispondere meno o non rispondere alla terapia.**
In linea generale, il corretto sequencing e la durata del washout sono più legati a fattori di safety (infezione, linfopenia) quindi sempre tramite l'azione sul SI, piuttosto che a criteri di efficacia. Ovviamente **le terapie depletive sono quelle a maggiore impatto sulla scelta del trattamento successivo e sulla durata del washout.**
Per concludere possiamo dire che dalle tematiche affrontate nel corso del simposio emerge come nella sclerosi multipla **il trattamento dovrebbe essere iniziato precocemente, impiegando le migliori armi che si hanno a disposizione, soprattutto nei pazienti che presentano un andamento piuttosto aggressivo di malattia.**

LA MEDICINA DI GENERE
dalle origini ad oggi

Barbara Garavaglia

Struttura di Genetica dei Disturbi del Movimento e Disordini del Metabolismo Energetico;
UOC Genetica Medica e Neurogenetica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta-Sede Bicocca, Milano

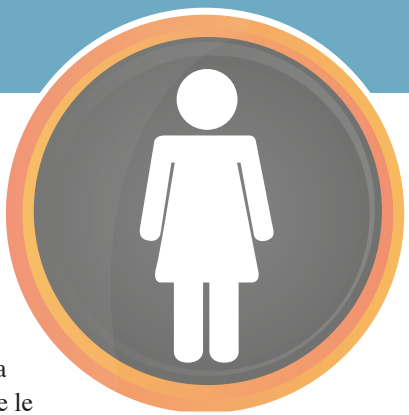
La recente approvazione del Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere, in attuazione dell'articolo 3, comma 1, Legge 3/2018, ha stabilito che le differenze derivanti dal genere devono essere considerate nelle prestazioni erogate dal Servizio sanitario nazionale per garantirne l'appropriatezza e la qualità. Il piano è stato predisposto dal Ministero della Salute, con il supporto del Centro di riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità e con la collaborazione di un tavolo tecnico-scientifico nazionale di esperti regionali in Medicina di Genere e dei referenti per la Medicina di Genere della rete degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS). Il documento si propone di fornire un indirizzo coordinato e sostenibile per la diffusione della Medicina di Genere mediante divulgazione, formazione e indicazione di pratiche sanitarie, che, nella ricerca, nella prevenzione, nella diagnosi e nella cura, tengano conto delle differenze derivanti dal genere. L'Italia è il primo Paese europeo ad avere una legge per l'applicazione della Medicina di Genere.

Ma come nasce la Medicina di Genere? Già negli anni Trenta del secolo scorso venivano pubblicate osservazioni sulla diversa risposta ad alcuni farmaci, in particolare i barbiturici, tra ratti femmina e ratti maschio (Nicholas, Barrow 1932; Holck, Kanan, Mills, Smiths 1937; Homberger, Efstein Himwich 1947), ma per molti decenni nessuno diede poi seguito a queste osservazioni.

Solo negli anni Ottanta iniziò a diffondersi la consapevolezza che le donne non ricevevano cure adeguate alle proprie caratteristiche, con gravi diseguaglianze di trattamento e gravi danni sulla salute delle donne. Nel 1986, il National Institute of Health (NIH) invitava a investire nella ricerca sulle differenti

espressioni fenotipiche delle malattie tra i due sessi. Nel 1991 Bernardine Healy, cardiologa americana e direttrice del NIH, pubblica sul *New England Journal of Medicine* (New England Journal of Medicine, 325 (4): 274–276) un editoriale nel quale evidenzia le differenze nella gestione dell'infarto tra femmine e maschi. Il numero di interventi diagnostici e terapeutici nelle donne era molto ridotto rispetto agli uomini e l'approccio clinico-terapeutico risultava insufficiente se confrontato con quello praticato negli uomini.

Dopo questo editoriale, inizialmente negli USA e poi in Canada ed Europa, si è iniziato a parlare di Medicina di Genere come una vera e propria branca della medicina, volta a comprendere come le differenze legate al genere agiscano sull'insorgenza, il decorso e sulla risposta farmacologica di molte malattie. Nel 2000, l'OMS ha inserito la Medicina di

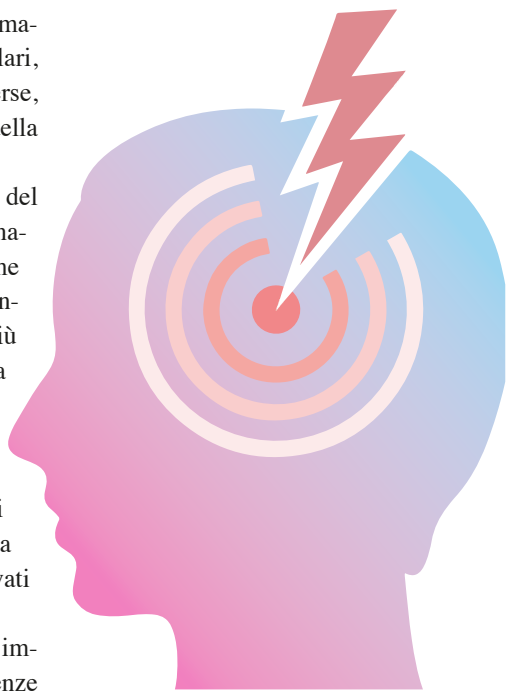


Genere nel documento "Equity Act" e nel 2007, ha posto tra i propri obiettivi l'introduzione di progetti per sostenere e promuovere la ricerca e la formazione di genere in tutte le sedi istituzionali nazionali e internazionali aiutando lo sviluppo di nuovi farmaci mirati al genere. In Italia, grazie all'attività di molti comitati per le pari opportunità presenti nelle strutture sanitarie e universitarie, il Ministero per le pari opportunità costituisce nel 1999 un gruppo di lavoro chiamato Medicina Donna-Salute che attiva il progetto "Una salute a misura di donna". Nel 2005, il Ministero della Salute istituisce l'Osservatorio Nazionale della Salute della Donna, con l'obiettivo di compiere studi, informare e formare sulla salute della donna, attraverso sinergie con AIFA, Università, IRCCS, Ospedali e Regioni interessati al tema. Nel 2007, l'Istituto superiore di sanità crea un gruppo di lavoro, che ha coinvolto 25 unità operative sparse sul territorio nazionale, per vagliare le differenze biologiche tra i due sessi in cinque aree di azione prioritaria (immunità ed endocrinologia, malattie dismetaboliche e cardiovascolari, malattie iatrogene e reazioni avverse, ambiente di lavoro, determinanti della salute della donna).

Nel 2012, la Camera dei Deputati del Parlamento italiano approva all'unanimità una mozione che si pone come obiettivo quello di garantire a ogni individuo, donna e uomo, la terapia più adeguata, investendo sulla medicina di genere per dare concretezza al concetto di centralità del paziente nella ricerca e messa a punto di trattamenti efficaci e innovativi per la tutela della salute. Da questa mozione dopo cinque anni si è arrivati all'approvazione della legge.

È chiaro quindi come sia diventato imprescindibile considerare le differenze di sesso e genere nella pratica medica.

Dobbiamo però non confondere il sesso con il genere che sono due termini distinti. Il sesso è determinato dalle caratteristiche biologiche di un individuo in base ai cromosomi sessuali (XX vs XY), alla concentrazione di ormoni (estrogeni vs testosterone) e alle differenze riproduttive. Il genere invece comprende una componente soggettiva di autorappresentazione (l'identità sessuale) e componenti sociali relative ai contesti sociali, culturali e legali in cui vivono uomini e donne. Sesso e genere sono però complementari: il sesso può influenzare i comportamenti sociali mentre gli stili di vita possono modificare i fattori epigenetici che regolano l'espressione dei geni.



In ambito neurologico le differenze di sesso e genere sono particolarmente evidenti e importanti. È noto che il cervello differisce sia strutturalmente che funzionalmente nei maschi e nelle femmine. Le neuroimmagini hanno dimostrato la presenza di regioni cerebrali dimorfiche nei due sessi e studi sul connettoma hanno evidenziato che il cervello dei maschi presenta maggiori connessioni a livello intra-emisferico, mentre quello delle femmine ha una connettività aumentata a livello inter-emisferico. Studi epidemiologici di incidenza e prevalenza delle malattie neurologiche nei due sessi includono il dimorfismo cerebrale sessuale tra i fattori di rischio per specifiche condizioni morbose, oltre ai fattori genetici, ormonali, immunologici, e alla risposta a stress psicosociali.

Nelle pagine che seguono vengono trattate tre patologie neurologiche che presentano un chiaro dimorfismo sessuale: l'emicrania, la sclerosi multipla e la malattia di Parkinson.

La NEUROLOGIA di GENERE

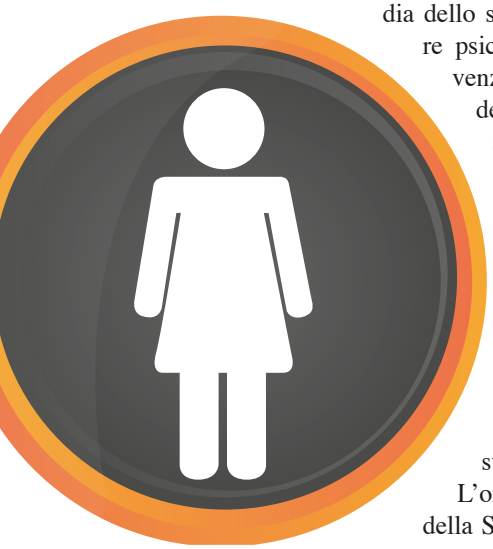
Che cos'è e quali sono le prospettive per il futuro

Il gruppo di studio SIN "Neurologia di genere" ha lo scopo di individuare e studiare i fattori che agiscono in maniera differenziale nell'uomo e nella donna, nell'ottica di sviluppare strategie sempre più efficaci per la diagnosi, prevenzione e cura delle patologie neurologiche

Gennarina Arabia

Coordinatrice Gruppo di studio SIN "Neurologia di Genere", Centro per lo studio dei disordini del movimento dell'Università Magna Graecia, Catanzaro

La medicina di genere è una nuova frontiera della medicina moderna. Si tratta di un nuovo approccio scientifico che tiene conto delle sostanziali differenze esistenti tra uomini e donne, sia a livello biologico (sesso) che socio-culturale (genere) e quindi delle peculiarità di ciascun individuo, al fine di ottimizzare la "cura" della persona. Questo significa sviluppare conoscenze e strategie personalizzate sia per la cura e salvaguardia dello stato di salute e benessere psico-fisico che per la prevenzione, diagnosi e terapia delle patologie di cui ogni singolo individuo può essere affetto.



Quindi la medicina di genere è il presupposto per la realizzazione della "medicina di precisione o personalizzata".

La medicina di genere ha avuto un notevole sviluppo negli ultimi anni. L'organizzazione mondiale della Sanità, nel suo Piano d'azione 2014-19, ha identificato il "genere" come tema imprescindibile della programmazione sanitaria e in Italia, nel 2018, una legge dello Stato ha stabilito "l'applicazione e diffusione della medicina di genere nel Sistema Sanitario Nazionale" (Legge 3/2018).

DIFFERENZE DI GENERE NELLE PATOLOGIE NEUROLOGICHE

Vista la rilevanza del tema anche in seno alla Società Italiana di Neurologia, si è costituito e opera un nuovo gruppo di studio, denominato "Neurologia di Genere". Tale gruppo ha lo scopo di promuovere progetti di ricerca e collaborazioni scientifiche atte a sviluppare conoscenze più avanzate e strategie sempre più personalizzate ed efficaci per la diagnosi, la prevenzione e la cura delle diverse patologie neurologiche, nell'uomo e nella donna.

È ormai noto che uomini e donne presentano differenze nell'incidenza, sintomatologia e gravità di molte malattie, così come una diversa risposta alle terapie e un diverso rischio di sviluppare reazioni avverse ai farmaci.

Negli ultimi decenni, diversi studi hanno indagato le differenze strutturali e funzionali del cervello tra uomini e donne, con risultati contrastanti. Gli studi di risonanza magnetica hanno dimostrato che varie regioni cerebrali presentano volume diverso nei due sessi e anche le connessioni tra i due emisferi cerebrali sarebbero diverse. L'interpretazione di questi studi è però molto complessa e ancora oggetto di dibattito scientifico.

Gli studi epidemiologici hanno dimostrato, inoltre, che alcune patologie neurologiche colpiscono in modo differente i due sessi. Tra le più diffuse, patologie come l'emicrania, la demenza di Alzheimer e la sclerosi multipla risultano più frequenti tra le donne, mentre malattie neurodegenerative come la malattia di Parkinson colpiscono prevalentemente gli uomini.

Oltre alla variabilità epidemiologica, vi sono molteplici aspetti clinici, biologici, sociali ed etici che contraddistinguono la malattia neurologica in modo diverso in uomini e donne. Il neurologo deve affrontare, infatti, dei quesiti, spesso non del tutto risolti, relativi sia agli effetti della malattia neurologica stessa che agli effetti della terapia farmacologica su ciascun individuo, considerando non solo aspetti biologici, come quelli relativi all'attività riproduttiva, ma anche aspetti psicologici e sociali legati al funzionamento di ogni individuo nella sfera personale e lavorativa.

Prendiamo per esempio una delle patologie in cui sesso e genere giocano un ruolo fondamentale: l'emicrania.

L'Istituto Superiore di Sanità con il Centro di Riferimento per la Medicina di Genere ha redatto un rapporto ufficiale su questo tema. Ciò che emerge è che l'emicrania è una delle malattie più diffuse nel mondo (colpisce circa il 15 per cento della popolazione adulta) e colpisce le donne 3 volte più frequentemente degli uomini. Solo in Italia si stima che circa 6 milioni di persone ne soffrano e di queste oltre 4 milioni sono donne. L'emicrania si può presentare con sintomi diversi nei due sessi: le donne tipicamente lamentano una sintomatologia peggiore con maggiore sensazione di nausea, gli uomini hanno maggiore sensibilità alla luce e depressione. Nella donna, poi, l'emicrania è molto influenzata dalle variazioni ormonali e raggiunge la sua massima prevalenza tra i 40 e 50 anni, nel periodo di maggiore produttività lavorativa e sociale.

L'emicrania risulta quindi una patologia altamente disabilitante. Le donne riportano una qualità di vita peggiore rispetto agli uomini e perdono un numero maggiore di giornate lavorative e di attività sociali rispetto agli uomini. Nonostante ciò le donne tendono comunque a recarsi maggiormente al lavoro con dolore o malessere rispetto agli uomini. Gli uomini, invece, che hanno redditi mediamente più alti rispetto alle donne, spendono di più per curarsi (prestazioni sanitarie e non sanitarie).

La malattia di Parkinson è, invece, un esempio di patologia che colpisce maggiormente gli uomini (1,5 volte più frequentemente rispetto alle donne), ma sono le donne a sviluppare molto più spesso (il 300 per cento in più) effetti indesiderati della terapia farmacologica, soprattutto movimenti involontari invalidanti.

La maggiore frequenza di effetti collaterali dei farmaci nelle donne è un fenomeno ben noto anche in altre patologie.

Tra le maggiori cause vi è la pratica diffusa in passato di includere un limitato numero di donne nelle sperimentazioni cliniche delle terapie.

Questo ha portato a una conoscenza solo parziale degli effetti dei farmaci nei due sessi.

Il Presidente della Società Internazionale di Medicina di Genere, nel 2011, affermava: "La medicina di oggi si trova ad un punto di svolta, simile a quello che visse 150 anni fa quando, avendo capito che un bambino non è un adulto in miniatura e che il sistema/corpo del bambino è completamente differente da quello di un adulto, la medicina ha organizzato la branca della pediatria.

Da qualche anno, in ottica di genere, tutto della medicina viene visto in modo nuovo e prevede che nel futuro ci saranno due strade diverse, una per la cura dell'uomo, una per la cura della donna con l'attenzione a trovarne differenze e somiglianze".

L'IMPEGNO CONCRETO DELLA SIN

La Società Italiana di Neurologia ha chiaramente manifestato la sua sensibilità al progresso scientifico in questo settore, unitamente alla volontà di sostegno dell'attività di ricerca dei giovani neurologi. In questa ottica, ha emanato nell'ottobre 2019 un bando di ricerca erogando 120.000 euro al fine di finanziare 3 progetti di giovani ricercatori under 40 che operino nelle tre diverse aree territoriali italiane - Nord, Sud e Centro.

Con queste borse di studio, di 40.000 euro ciascuna, la Società Italiana di Neurologia intende incoraggiare e sostenere la crescita professionale dei giovani neurologi.

È quindi questa un'opportunità importante per dare impulso anche in Italia alla realizzazione di studi clinici, epidemiologici, di ricerca di base o applicata nel campo innovativo e in forte sviluppo della "Neurologia di genere".

MALATTIA DI PARKINSON

Differenze di genere nei sintomi motori e non motori della malattia

In queste pagine, le Autrici riassumono le principali evidenze che riguardano le differenze di genere nella MP. Migliorare la conoscenza in questo ambito permetterebbe di individuare nuove direzioni nello sviluppo di un trattamento adeguato, anche in relazione al genere

Alessandra Nicoletti[1], Marina Picillo[2], Maria Teresa Pellecchia[2]

1. Dipartimento G.F. Ingrassia, sezione di Neuroscienze, Università di Catania
2. Sezione Neuroscienze, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria "Scuola Medica Salernitana", Università di Salerno

La malattia di Parkinson (MP) è un disordine del movimento caratterizzato dalla presenza di sintomi motori (bradicinesia, rigidità e tremore) e da una risposta efficace e duratura al trattamento con la levodopa. Tuttavia, accanto ai sintomi motori è presente un corteo di sintomi non motori (SNM), alcuni dei quali possono precedere anche di molti anni la sintomatologia motoria. La degenerazione dei neuroni dopaminergici della sostanza nera, responsabile della comparsa della sintomatologia motoria, e il deposito intraneuronale di α-sinucleina costituiscono le caratteristiche distintive neuropatologiche della MP (1). L'esordio dei sintomi motori è unilaterale e asimmetrico e l'età di esordio generalmente compresa tra i 50-60 anni, anche se con un ampio range che va dai 40 agli 80 anni. Come per altre patologie neurodegenerative, anche la MP è influenzata dalle differenze tra sessi (2). Fattori genetici e ormonali (estrogeni, testosterone) determinati dai caratteri sessuali (femmina, maschio) sono importanti nello sviluppo e nel funzionamento delle strutture cerebrali fin dal concepimento. Studi sperimentali condotti sul modello animale hanno dimostrato la presenza di un dimorfismo sessuale dei gangli della base, caratterizzato dalla presenza di una maggiore concentrazione di neuroni dopaminergici nel sesso femminile (3). Oltre a questi fattori biologici intrinseci, altri fattori esterni, potenzialmente modificabili, di tipo socio-economico e ambientale, tra cui lo stile di vita (fumo da sigaretta, consumo di caffè, abitudini dietetiche ed esercizio fisico), possono concorrere alle differenze di genere nel rischio di sviluppare la malattia, influenzarne il decorso e la prognosi (2). Da qui l'importanza di riconoscere nelle differenze di genere (uomini e donne) un elemento determinante il rischio e la gestione delle malattie neurodegenerative. Le differenze di genere nella MP interessano sia aspetti puramente epidemiologici sia caratteristiche cliniche quali differenze fenotipiche, diversa risposta al trattamento dopaminergico con una differente predisposizione allo sviluppo di complicanze motorie.

EPIDEMIOLOGIA

Le malattie neurodegenerative sono patologie croniche a evoluzione progressiva età-correlate, la cui prevalenza e incidenza sono destinate ad aumentare quale conseguenza del progressivo invecchiamento della popolazione. La MP è in ordine di frequenza la seconda malattia neurodegenerativa dopo la malattia di Alzheimer, con un tasso di prevalenza medio pari a 315 casi per 100.000 persone. La prevalenza aumenta gradualmente con l'età fino a un picco massimo di 1.903/100.000 nei soggetti con più di 80 anni (4). Nei Paesi occidentali il tasso d'incidenza medio annuale è di 14 casi per 100.000, ma raggiunge i 160 casi per 100.000 nella popolazione con più di 65 anni. Studi epidemiologici hanno dimostrato in maniera consistente una maggiore incidenza nel sesso maschile con un rapporto maschi/femmine pari a

1,49 (4). Alla luce di tale dato è stato ipotizzato un possibile ruolo protettivo degli ormoni femminili. Tale ipotesi è stata supportata da numerosi studi sperimentali condotti nel modello animale, che in modo consistente hanno dimostrato un ruolo neuroprotettivo degli estrogeni e in particolare del 17-beta estradiolo (6). Tuttavia studi epidemiologici, sia di coorte che caso-controllo, che hanno valutato il possibile ruolo neuroprotettivo degli estrogeni endogeni ed esogeni hanno prodotto risultati contraddittori (7).
In analogia ad altre malattie neurodegenerative, la MP sporadica è considerata una malattia a eziologia multifattoriale dovuta a una complessa interazione tra fattori genetici e ambientali. In particolare alcuni fattori ambientali associati alla MP sono genere-correlati. Gli uomini, ad esempio, sono maggiormente esposti ad alcuni fattori di rischio quali il trauma cranico o i pesticidi e i metalli, mentre alcuni fattori protettivi quali la caffeina o l'acido urico avrebbero un effetto protettivo più marcato nel sesso maschile rispetto al sesso femminile (7).

I SINTOMI MOTORI

La MP è clinicamente definita dalla presenza di bradicinesia e da almeno un sintomo motorio cardinale aggiuntivo (rigidità o tremore a riposo) e dalla presenza di una efficace risposta alla levodopa. Il decorso clinico è spesso caratterizzato dall'insorgenza di complicanze motorie presenti già nel 40 per cento dei pazienti dopo circa 4-6 anni dalla diagnosi (7). Le complicanze motorie comprendono sia le fluttuazioni motorie (deterioramento di fine dose, ON/OFF improvvisi, fallimenti di dose ecc.), sia la presenza di discinesie indotte dalla levodopa (1,7). Differenze di genere nei sintomi motori sono presenti fin dall'esordio della malattia. In uno studio condotto su un campione di 253 pazienti con MP, Haaxma e coll. hanno dimostrato per la prima volta la presenza di un fenotipo più benigno nelle donne, caratterizzato da una maggiore prevalenza di tremore (67 vs 48 per cento) e da una più lenta progressione (9). Tale studio ha inoltre evidenziato una maggiore età all'esordio nelle donne (di circa due anni) rispetto agli uomini e una correlazione positiva tra età all'esordio e periodo di fertilità della donna. Inoltre, a supporto di quanto già evidenziato da studi sperimentali che, come detto, mostrano la presenza di una maggiore concentrazione di neuroni dopaminergici nel sesso femminile (3), dati di neuroimaging (DAT scan) hanno dimostrato come all'esordio della sintomatologia motoria le donne presentavano un minor coinvolgimento delle fibre nigro-striatali (9). Tali differenze, secondo gli Autori, potrebbero almeno in parte essere attribuibili all'effetto neuroprotettivo degli estrogeni sulla degenerazione del sistema nigro-striatale (9-10). Tuttavia, nonostante un fenotipo più benigno all'esordio, con il progredire della malattia le donne presentano una maggiore incidenza di complicanze motorie sia in termini di fluttuazioni motorie che di discinesie (11-13). Infatti, numerosi studi hanno dimostrato come il sesso femminile rappresenti uno tra i più importanti fattori di rischio nello sviluppo di discinesie levodopa-indotte (HR =1,82; IC 95 per cento 1,14-2,89; p-value 0,01) con un tempo mediano di 4 anni nelle donne e 6 anni negli uomini (14). Recentemente inoltre è stata descritta la cosiddetta "brittle response" alla levodopa, definita come la presenza di discinesie altamente invalidanti dopo l'assunzione di basse dosi di levodopa (cioè 100 mg o meno per dose) (15) ed è stato osservato che i pazienti con elevata sensibilità alla levodopa sono principalmente donne (58 per cento) con basso peso e indice di massa corporea. Diversi studi di farmacocinetica hanno dimostrato una maggiore biodisponibilità (AUC) della levodopa nel sesso femminile, elemento che, insieme al più basso peso corporeo, può essere in parte responsabile della maggiore insorgenza di discinesie nelle donne (16,17). Tuttavia, tali fattori non possono del tutto spiegare le differenze di genere nello sviluppo di discinesie indotte da levodopa ed è quindi ipotizzabile che siano presenti altre condizioni, come alterazione dei network centrali e polimorfismi genetici, che hanno un ruolo nel modulare il rischio di sviluppare discinesie (18).

SINTOMI NON MOTORI

Accanto ai sintomi motori, la MP si caratterizza per la presenza dei SNM, alcuni presenti già durante la fase prodromica, altri invece più frequenti durante la fase avanzata di malattia. I SNM comprendono un vasto spettro di disturbi e interessano differenti domini, tra cui disturbi neuropsichiatrici (ansia, depressione, psicosi, disturbi del controllo degli impulsi ecc.), disfunzioni cognitive (dal deterioramento lieve fino alla demenza), disturbi del sonno, disturbi della sfera sessuale, del sistema gastroenterico e genito-urinario, disturbi legati alla disautonomia cardiovascolare come l'ipotensione ortostatica (19).
Sebbene molti SNM siano comuni anche nei soggetti anziani sani di pari età, diversi studi caso-controllo, che hanno valutato il cosiddetto "rischio di fondo" attribuibile al normale invecchiamento, hanno dimostrato una prevalenza significativamente maggiore nei pazienti con MP (20). Dati della letteratura sono concordi nel riconoscere che i sintomi neuropsichiatrici come nervosismo, tristezza, depressione e dolore sono più comuni nelle donne, mentre negli uomini più frequente è il riscontro di apatia, disinteresse, riduzione della

libido (20-24). Tuttavia, la maggior parte delle evidenze deriva da studi osservazionali trasversali che hanno incluso pazienti in trattamento dopaminergico che, come noto, può influire sulla gravità e sullo spettro dei sintomi non motori. Inoltre la presenza di SNM è stata molto spesso valutata mediante l'utilizzo di scale diverse, limitando ulteriormente l'interpretazione dei risultati. Alla luce di tali limitazioni, alcuni studi hanno recentemente valutato la presenza dei sintomi non motori nei pazienti naïve ai farmaci. In particolare in uno studio sono stati confrontati 200 pazienti con MP de novo in fase iniziale di malattia non trattati farmacologicamente con 93 controlli sani (26). I risultati hanno evidenziato che gli uomini con MP, rispetto ai controlli sani, avevano più frequentemente sentimenti di tristezza, perdita di interesse, disturbi del sonno, compromissione del gusto e olfatto, mentre nelle donne parkinsoniane rispetto ai controlli sani, erano prevalenti disturbi quali perdita di interesse e ansia (26). In linea con questi risultati, Liu e coll. (27) hanno recentemente descritto una serie di sintomi non motori che possono meglio differenziare la MP dai controlli. Secondo tale studio l'iposmia è il più potente SNM predittivo di MP sia negli uomini che nelle donne, mentre i disturbi disautonomici (ipotensione, sintomi genito-urinari) sarebbero predittivi di sviluppo della malattia solo negli uomini, e il disturbo comportamentale del sonno REM sarebbe predittivo di MP principalmente nelle donne (27).

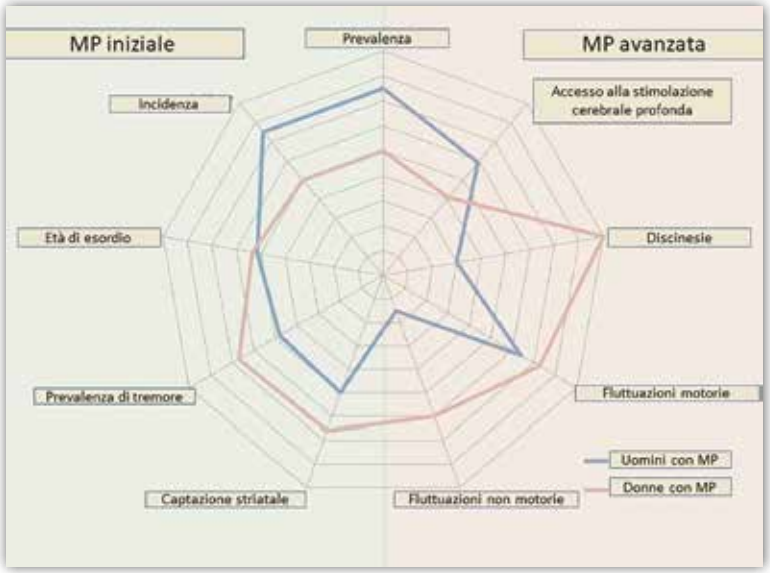
Il ruolo del genere è stato valutato anche in risposta alla terapia sintomatica dopaminergica in studi prospettici, con lo scopo di analizzare i SNM prima e dopo la terapia (follow-up di due anni) (28). La terapia dopaminergica ha migliorato in modo significativo, in entrambi i sessi, il sentimento di tristezza e melanconia, ma sono comparsi altri sintomi quali urgenza urinaria, sonnolenza diurna, aumento del peso e dello stimolo sessuale negli uomini (28).

Anche nel disturbo del controllo degli impulsi ritroviamo un effetto di genere: mentre la compulsione sessuale è infatti più frequente negli uomini, nel genere femminile prevalgono lo shopping patologico e le "abbuffate compulsive" (29). Inoltre, con la progressione della malattia, il genere femminile presenta un peggioramento dei SNM e delle fluttuazioni non motorie rispetto al genere maschile. In particolare nell'ambito delle fluttuazioni non motorie nelle donne si registra una maggiore prevalenza di sintomi neuropsichiatrici, che tuttavia raramente vengono trattati (30).

Nell'ambito dei SNM, il deterioramento cognitivo è presente fin dalle fasi iniziali della malattia sotto forma di declino cognitivo lieve (MCI) che interessa il 40 per cento dei pazienti affetti da MP e il 30 per cento al momento della diagnosi (31-32). Tuttavia, tale disturbo progredisce nelle fasi avanzate verso un quadro di demenza, presente in circa il 40 per cento dei pazienti (33). Tra i SNM, il deterioramento cognitivo rappresenta quello maggiormente invalidante e con un importante impatto sulla qualità di vita del paziente e del caregiver.

Sebbene secondo alcuni studi il deterioramento cognitivo sarebbe più frequente nel sesso maschile, (34) altri studi hanno riportato una prevalenza simile nei due sessi (35), e a oggi i dati di letteratura sono contrastanti. Tuttavia differenze metodologiche rendono questi studi difficilmente comparabili tra di loro.

FIGURA 1. DIFFERENZE DI GENERE OSSERVATE NELLA MALATTIA DI PARKINSON



LA GRAVIDANZA NELLA MALATTIA DI PARKINSON

L'impatto della gravidanza sui sintomi della MP è molto variabile con studi che riportano sia peggioramento che miglioramento dei sintomi durante o subito dopo la gravidanza (36). La riduzione o la sospensione di farmaci dopaminergici può avere un ruolo nel peggioramento dei sintomi parkinsoniani (37). Tuttavia, altri fattori come alterazioni nell'assorbimento e nel metabolismo dei farmaci come pure lo stress fisico e psicologico dovrebbero essere tenuti in considerazione (38). L'analisi sistematica dei dati indica che la MP di per sé non aumenta il rischio di aborto spontaneo o di complicanze neonatali. Per quanto riguarda il trattamento antiparkinsoniano, non ci sono linee guida specifiche (38). La levodopa è l'opzione terapeutica più accettata durante la gravidanza (39). Anche se la levodopa attraversa la placenta ed è metabolizzata dal feto, la carbidopa, inibitore periferico della dopamina decarbossilasi somministrato con la

levodopa per ridurne il metabolismo periferico, non passa nel circolo fetale. (40) La levodopa non è stata associata a complicanze neonatali o a teratogenicità specifica. Pertanto, è considerato il farmaco di prima linea nelle donne affette da MP in gravidanza. Per quanto riguarda l'allattamento, i dati sono molto limitati e si suggerisce in genere di non allattare durante il trattamento antiparkinsoniano.

Considerata la sua efficacia sui sintomi psicomotori e sulla riduzione della terapia dopaminergica, la stimolazione cerebrale profonda è un'opzione valida e sicura nel trattamento di pazienti giovani che desiderano una gravidanza. (41) Tuttavia, diversi studi hanno mostrato che le donne affette da MP ricorrono meno frequentemente alla stimolazione cerebrale profonda rispetto agli uomini (42, 43), per motivi non chiari (minore accettazione di un trattamento invasivo, migliore accettazione dei sintomi di malattia, bias di selezione da parte del neurologo?). È necessario definire le strategie per prevenire e controllare eventuali peggioramenti delle condizioni cliniche durante la gravidanza e tenere in considerazione alcune opzioni per la stimolazione cerebrale profonda (per esempio, l'uso di batterie ricaricabili per evitare la sostituzione della batteria e l'impianto sottoclaveare invece di quello addominale) in donne che programmano una gravidanza (41) .

CONCLUSIONI

Abbiamo riassunto le evidenze che riguardano le differenze di genere nei sintomi motori e non motori della MP **(FIGURA 1)**, come pure le informazioni relative alla gravidanza in corso di MP. Molte evidenze dimostrano che la MP nelle donne inizia con un fenotipo motorio più benigno, probabilmente grazie all'effetto degli estrogeni. Tuttavia, con la progressione di malattia, le donne sono a maggior rischio di sviluppare complicanze legate al trattamento altamente disabilitanti, come fluttuazioni motorie e non motorie e discinesie, rispetto agli uomini. (44)

Migliorare la nostra conoscenza in questo campo può consentire di implementare le strategie per identificare i casi prodromici di MP e di individuare nuove direzioni nello sviluppo di un trattamento adeguato della MP, anche in considerazione del genere.

BIBLIOGRAFIA

1. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. *Parkinson disease*. Nat Rev Dis Primers 2017; 3: 17013.
2. Institute of Medicine Board on Health Sciences Policy, Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences. *Exploring the biological contributions to human health: does sex matter?* Edited by Wizemann TM, Pardue M-L. Washington,DC: Institute of Medicine, 2001.
3. Beyer C1, Pilgrim C, Reisert I. *Dopamine content and metabolism in mesencephalic and diencephalic cell cultures: sex differences and effects of sex steroids*. J Neurosci 1991;11(5):1325-33.
4. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. *The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis*. Mov Disord 2014; 29(13): 1583-90.
5. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. *EpidFemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence*. Eur J Epidemiol 2011 Jun; 26 Suppl 1: S1-58.
6. Smith KM, Dahodwala N. *Sex differences in Parkinson's disease and other movement disorders*. Experimental Neurology 2014; 259: 44–56.
7. Ascherio A, Schwarzschild MA. *The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention*. Lancet Neurol 2016 Nov; 15(12): 1257-1272.
8. Ahlskog JE, Muenter MD. *Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature*. Mov Disord 2001; 16(3): 448-58.
9. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF et al. *Gender differences in Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 819–824.
10. Cereda E, Barichella M, Cassani E, Caccialanza R, Pezzoli G. *Reproductive factors and clinical features of Parkinson's disease*. Parkinsonism and Related Disorders 2013; 19: 1094-1099
11. Sato K, Hatano T, Yamashiro K, et al. *Prognosis of Parkinson's disease: Time to stage III, IV, V, and to motor fluctuations*. Mov Disord 2006; 21: 1384–1395.
12. Bjornestad A, Forsaa EB, Pedersen KF, Tysnes OB, Larsen JP, Alves G. *Risk and course of motor complications in a population-based incident Parkinson's disease cohort*. Parkinsonism and Related Disorders 2016; 22: 48-53.
13. Colombo D, Abbruzzese G, Antonini A et al. *The "Gender Factor" in Wearing-Off among Patients with Parkinson's Disease: A Post Hoc Analysis of DEEP Study*. Scientific World Journal 2015; 787451.
14. Hassin-Baer S, Molchadski I, Cohen OS, et al. *Gender effect on time to levodopa-induced dyskinesias*. J Neurol 2011; 258: 2048–2053.
15. Martinez-Ramirez D, Giugni J, Vedam-Mai V, et al. *The "brittle response" to Parkinson's disease medications: characterization and*

response to deep brain stimulation. PLoS One 2014; 9: e94856.
16. Zappia M, Crescibene L, Arabia G, Nicoletti G, Bagalà A, Bastone L, Caracciolo M, Bonavita S, Di Costanzo A, Scornaienchi M, Gambardella A, Quattrone A. *Body weight influences pharmacokinetics of levodopa in Parkinson's disease*. Clin Neuropharmacol. 2002;25(2):79-82.
17. Montaurier C, Morio B, Bannier S, Derost Pet al. *Mechanisms of body weight gain in patients with Parkinson's disease after subthalamic stimulation*. Brain 2007;130;1808-181817.
18. Zappia M, Annesi G, Nicoletti G, et al. *Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson disease: an exploratory study*. Arch Neurol 2005; 62: 601-605.
19. Munhoz RP, Moro A, Silveira-Moriyama L, Teive HA. *Non-motor signs in Parkinson's disease: a review*. Arq Neuropsiquiatr 2015; 73(5): 454-462.
20. Nicoletti A, Vasta R, Mostile G et al. *Gender effect on non-motor symptoms in Parkinson's disease: are men more at risk?* Parkinsonism Relat Disord 2017; 35: 69-74.
21. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE. *Symptomatology and markers of anxiety disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study*. Mov Disord 2011; 26: 484-492.
22. Leentjens AF, Moonen AJ, Dujardin K. *Modeling depression in Parkinson disease: disease-specific and nonspecific risk factors*. Neurology 2013; 81:1036-1043.
23. Szewczyk-Krolikowski K, Tomlinson P, Nithi K. *The influence of age and gender on motor and non-motor features of early Parkinson's disease: initial findings from the Oxford Parkinson Disease Center (OPDC) discovery cohort*. Parkinsonism Relat Disord 2014; 20: 99-105.
24. Solla P, Cannas A, Ibba FC. *Gender differences in motor and non-motor symptoms among Sardinian patients with Parkinson's disease*. J Neurol Sci 2012; 323: 33-39.
25. Martinez-Martin P, Falup Pecurariu C . *Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease*. J Neurol 2012; 259: 1639-1647.
26. Picillo M, Amboni M, Erro R et al. *Gender differences in non-motor symptoms in early, drug naïve Parkinson's disease*. J Neurol 2013; 260: 2849-2855.
27. Liu R, Umbach DM, Peddada SD, Xu Z, Tröster AI, Huang X, Chen H. *Potential sex differences in non motor symptoms in early drug-naive Parkinson disease*. Neurology 2015; 84: 2107-2115.
28. Picillo M, Erro R, Amboni M, et al. *Gender differences in non-motor symptoms in early Parkinson's disease: a 2-years follow-up study on previously untreated patients*. Parkinsonism Relat Disord 2014; 20: 850-854.
29. Weintraub D, Koester J, Potenza MN et al. *Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients*. Arch Neurol 2010; 67: 589-595.
30. Picillo M, Palladino R, Moccia M et al. Parkinsonism Relat Disord 2016; 27: 89-92.
31 Monastero R, Cicero CE, Baschi R et al. *Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: the Parkinson's disease cognitive study (PACOS).* J Neurol 2018; 265(5): 1050-1058.
32. Baiano C, Barone P, Trojano L, Santangelo G. *Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A meta-analysis*. Mov Disord 2019, Published online 19 November 2019.
33. Emre M, Aarsland D, Brown R et al. *Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease*. Mov Disord 2007; 22(12): 1689-707.
34.Cereda E, Cilia R, Klersy C et al. *Dementia in Parkinson's disease: Is male gender a risk factor?* Parkinsonism Relat Disord 2016; 26: 67-72.
35. Nicoletti A, Luca A, Baschi R et al. *Incidence of Mild Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's Disease: The Parkinson's Disease Cognitive Impairment Study*. Front Aging Neurosci 2019; 11: 21.
36. Lamichhane D, Narayanan NS, Gonzalez-Alegre P. *Two cases of pregnancy in Parkinson's disease*. Park Relat Disord 2014; 20: 239–240.
37. Hagell P, Odin P, Vinge E. *Pregnancy in Parkinson's disease: A review of the literature and a case report*. Mov Disord 1998; 13: 34–38.
38. Seier M, Hiller A. *Parkinson's disease and pregnancy: An updated review*. Parkinsonism Relat Disord 2017; 40: 11-17.
39. Nageshwaran S, Smith M, Bordelon YM. *Movement disorders and pregnancy*. In: J.F.R.W. and J.H.W. Autumn Klein, M. Angela O'Neal, Christina Scifres (Ed.), Neurol Illn.Pregnancy Princ. Pract., First Edit, 2016: pp. 179–190.
40. Merchant C, Cohen G, Mytilineou C et al. *Human transplacental transfer of carbidopa/levodopa*. J Neural Tranmission 1995; 9: 239–242.
41. Scelzo E, Mehrkens JH, Bötzel K, Krack P et al. *Deep Brain Stimulation during Pregnancy and Delivery: Experience from a Series of "DBS Babies"*. Front Neurol 2015; 6: 191.
42. Hariz GM, Nakajima T, Limousin P, Foltynie T, Zrinzo L, Jahanshahi M, Hamberg K. *Gender distribution of patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation; a review of the 2000-2009 literature*. Parkinsonism Relat Disord 2011 Mar; 17(3): 146-9.
43. Willis AW, Schootman M, Kung N, Wang XY, Perlmutter JS, Racette BA. *Disparities in deep brain stimulation surgery among insured elders with Parkinson disease*. Neurology 2014; Jan 14; 82(2): 163-71.
44. Picillo M, Nicoletti A, Fetoni V, Garavaglia B, Pellecchia MT. *The relevance of gender in Parkinson's disease: a review*. J Neurol 2017; 264(8): 1583-1607.

L'EMICRANIA in ITALIA

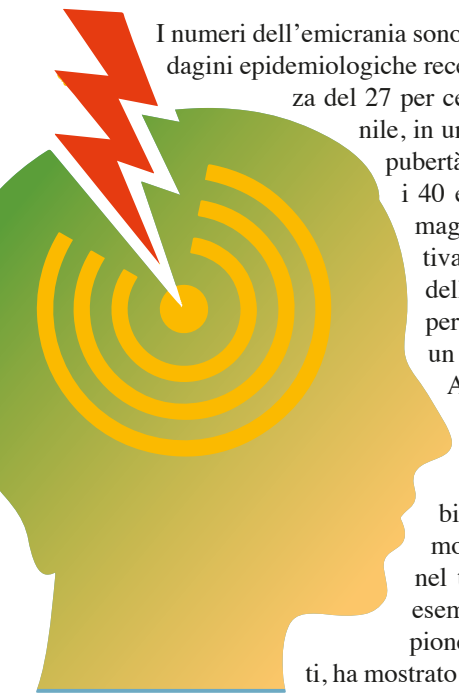
Un Libro Bianco ne traccia l'identikit

Il Centro di riferimento per la Medicina di Genere dell'ISS ha redatto un Libro Bianco in cui sono presentati i risultati dell'indagine CERGAS Bocconi sull'impatto socio-economico e sanitario dell'emicrania, con particolare attenzione alle differenze di genere

A cura della redazione
(Folco Claudi)

L'emicrania è una malattia neurologica che colpisce soprattutto le donne. È per questo che il recente Libro Bianco sulla malattia, commissionato dall'Istituto superiore di Sanità (ISS), è focalizzato sulle differenze di genere, evidenziate dallo studio Gema (Gender&Migraine) condotto dal Centro di ricerche sulla gestione dell'assistenza sanitaria e sociale (CERGAS) dell'Università Bocconi di Milano.

IL QUADRO EPIDEMIOLOGICO



I numeri dell'emicrania sono piuttosto allarmanti. Le indagini epidemiologiche recenti mostrano una prevalenza del 27 per cento circa nel sesso femminile, in una fascia di età che va dalla pubertà alla menopausa. È però tra i 40 e i 60 anni, cioè in anni di maggiore produttività lavorativa, che si raggiunge l'apice della prevalenza, ed è anche per questo che l'emicrania ha un forte impatto sociale.

A preoccupare è anche la peculiare situazione italiana in cui l'emicrania sembra raggiungere medie sensibilmente superiori a quelle mondiali. Uno studio svolto nel territorio di Parma [1], per esempio, condotto su un campione di più di 900 soggetti adulti, ha mostrato una prevalenza del 32,9 per cento tra le donne e del 13 per cento tra gli uomini. Un'analoga indagine su 3.500 soggetti commissionata dall'ASL di Pavia [2] ha fatto emergere un problema ancora più diffuso con percentuali di prevalenza che superano il 54 per cento tra le donne e sfiorano il 43 per cento tra gli uomini.

Il Libro Bianco sottolinea inoltre che le differenze di genere riguardano anche le modalità con cui si presentano gli attacchi di emicrania. Sembra infatti che le donne soffrano di meno crisi nell'arco di un mese rispetto agli uomini: in media 7 crisi contro 7,6, rispettivamente (per un maggiore dettaglio, si veda la **Tabella 1**). La percentuale di attacchi di durata significativa (maggiore o uguale a quattro ore) è però maggiore nel sesso femminile che in quello maschile: 71 contro 49 per cento, rispettivamente.

Anche i sintomi associati all'emicrania sono diversi tra uomini e donne. Il sesso femminile riferisce una frequenza maggiore di dolore da moderato a grave, di aggravamento della sintomatologia correlato all'attività fisica, di nausea e vomito e di fastidio a luce e rumori **(Figura 1)**.

EMICRANIA EPISODICA VS. EMICRANIA CRONICA

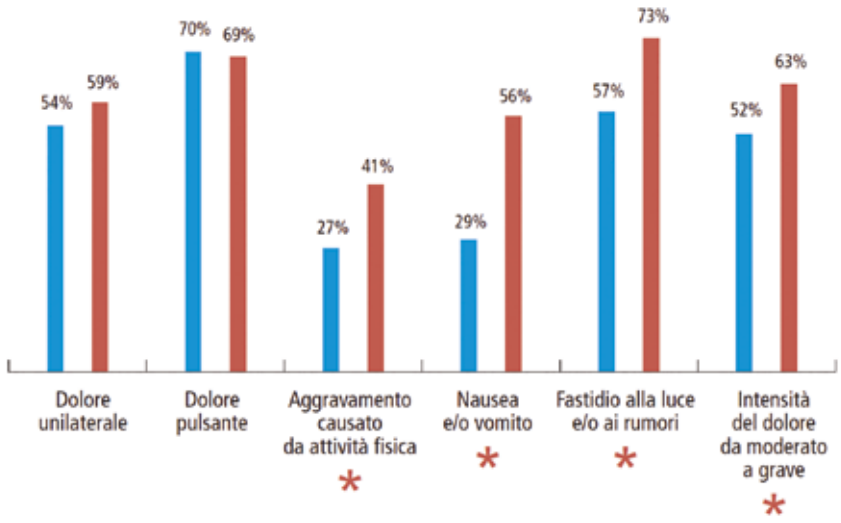
La forma di emicrania episodica (fino a 14 giorni di dolore al mese) evolve nella forma cronica nel 2,5 per cento dei pazienti emicranici. Se però gli attacchi episodici hanno un'alta frequenza, la percentuale di soggetti che evolvono verso la cronicità sale bruscamente al 30 per cento. Da segnalare il rischio che la cronicizzazione insorga in seguito a un eccessivo ricorso a farmaci analgesici. Si parla di cefalea da iperuso di questi farmaci (triptani, ergotaminici e oppioidi) quando il soggetto con emicrania li assume per almeno 15 giorni al mese o associazioni analgesiche di questi per almeno 10 giorni al mese. Anche per lo specifico rischio di iperutilizzo di analgesici, l'indagine del CERGAS sottolinea che a essere maggiormente afflitto è, ancora una volta, il sesso femminile. Si veda la **TABELLA 2** per un dettaglio dei

fattori di rischio di cronicizzazione dell'emicrania.

L'IMPATTO SOCIALE ED ECONOMICO DELL'EMICRANIA

L'indagine multidimensionale del CERGAS ha rilevato che a sfavorire le donne rispetto agli uomini è anche una qualità della vita peggiore. Lo svantaggio si misura non solo in termini di giorni di lavoro persi tra i soggetti affetti (16,8 all'anno contro 13,6), ma anche di presentismo, cioè di giorni di lavoro in condizioni di salute precarie (51,6 giorni all'anno contro 35,6) e infine di maggiori rinunce alla vita sociale, agli hobby, allo sport e alla cura della famiglia (26,4 giornate di vita sociale perse all'anno contro 20).

FIGURA 1. DIFFERENZE DI GENERE NEI SINTOMI COLLEGATI ALL'EMICRANIA



Tutto questo carico di malattia si traduce in una perdita finanziaria di 4.350 euro pro capite all'anno. I dati disaggregati parlano di 1.100 euro all'anno (25 per cento del costo totale) impiegati in prestazioni sanitarie, 1.524 (36 per cento) per perdite di produttività, 236 euro (5 per cento) per assistenza formale e 1.492 (34 per cento) per assistenza informale.

Complessivamente, il costo annuale dell'emicrania nei 27 Paesi dell'Unione Europea è di circa 111 miliardi di euro all'anno, di cui 80 miliardi solo nei quattro Paesi più colpiti, vale a dire Italia, Francia, Germania e Spagna, che condividono il triste primato di spesa per nazione: 20 miliardi all'anno.

C'è poi da considerare il tema delle spese out of pocket, sostenute direttamente dai pazienti. Secondo lo studio Gema, il 54 per cento degli intervistati ha dichiarato di essersi sottoposto a esami o visite nei tre mesi precedenti all'indagine, con una spesa media di 66 euro per visita, sostenuta o per il ticket o per il costo da solvente.

Anche l'acquisto diretto di farmaci non dispensati dal SSN è un capitolo di spesa importante, in cui si rilevano nuovamente importanti differenze di genere. Il diverso carico di malattia che, come detto, è a sfavore del sesso femminile porterebbe a pensare che le donne spendano di più. Invece, entrano in gioco fattori che poco hanno a che vedere con la clinica. Statisticamen-

TABELLA 1 CARATTERISTICHE DELL'EMICRANIA

PARAMETRO	POPOLAZIONE TOTALE	UOMINI	DONNE
Durata dell'attacco di emicrania e frequenza			
Pochi minuti	2%	4%	1%
Fino a 2/3 ore	33%	47%	28%
Da 4 a 24 ore	42%	40%	43%
2-3 giorni	22%	9%	28%
Numero medio di attacchi al mese	7,2	7,6	7,0
Numero attacchi al mese da 4 a 8	76%	71%	78%
Numero attacchi al mese da 9 a 15	19%	23%	18%
Numero attacchi al mese >15	5%	6%	4%
Sintomi associati all'attacco			
Aura	42%	36%	44%
Dolore da moderato a grave	60%	52%	63%
Aggravamento dei sintomi causato da attività fisica	35%	27%	41%
Nausea/vomito	48%	29%	56%
Fastidio alla luce e/o ai rumori	69%	57%	73%

TABELLA 2
FATTORI DI CRONICIZZAZIONE DELL'EMICRANIA

L'emicrania cronica ha una prevalenza di circa il 2 per cento nella popolazione generale. I fattori di cronicizzazione vengono distinti in modificabili e no:

MODIFICABILI. Frequenza di almeno 4 episodi al mese, trattamento inadeguato dell'attacco, iperuso di analgesici o caffeina, ansia, depressione, presenza del sintomo dell'allodinia cutanea cefalica o extracefalica (percezione di dolore al semplice tatto), concomitanti patologie dolorose, russamento, obesità e stile di vita.

NON MODIFICABILI. Genere femminile, età >40 anni, basso livello socio-economico, separazione/divorzio o vedovanza, eventi stressanti e traumi cranici o cervicali.

te, infatti, le donne hanno un reddito inferiore rispetto agli uomini. Questo ha un riflesso importante sulla capacità di spesa out of pocket: gli uomini spendono più delle donne, con 61 euro contro 45, in media, nell'arco di un trimestre. Ci sono poi i trattamenti non medici riportati nel dettaglio nella **Figura 2**.

"IL TRATTAMENTO CHE VORREI"

Il tema centrale per tutti i malati di emicrania è chiaramente come si possa affrontare il disturbo con una terapia adeguata. Il Libro Bianco redatto dal CERGAS Bocconi affronta chiaramente il tema distinguendo tra terapia acuta e terapia di profilassi.

Interessante a questo riguardo, l'indagine condotta dal CERGAS sulle aspettative dei pazienti in tema di trattamenti terapeutici, soprattutto perché pongono ai clinici questioni che vanno al di là della semplice efficacia clinica. Condotto con la tecnica del focus group, lo studio ha evidenziato che le cinque caratteristiche ritenute più importanti dai partecipanti sono nell'ordine: velocità nell'effetto (efficacia-velocità); riduzione dell'intensità dei sintomi (efficacia-potenza); durata dell'effetto (efficacia-durata); eventi avversi limitati o assenti; costo limitato a carico del paziente.

Più nello specifico, i partecipanti hanno sottolineato che l'effetto del farmaco dovrebbe idealmente insorgere entro mezz'ora dalla somministrazione del farmaco. Accettabile resta comunque una rapidità di efficacia tra i 30 e i 90 minuti; tempi oltre le tre ore sono infine giudicati eccessivi.

Fondamentale è chiaramente anche l'intensità di riduzione dei sintomi. In termini di percentuale di riduzione, i livelli ideali sono intorno al 90 per cento, mentre sono considerati accettabili oltre la soglia del 50 per cento. Altrettanto cruciale è il protrarsi del beneficio: l'ideale sarebbe che l'efficacia del trattamento duri tutta la giornata o almeno per otto ore, cioè in modo da coprire la giornata lavorativa. Tra i desiderata dei pazienti, anche l'assenza o la limitatezza di eventi avversi.

Infine, è stata valutata la percezione dei pazienti riguardo alla questione dei costi. Secondo il focus group, è accettabile un costo di 50 euro mensili, ma i pazienti si sono detti disposti a spendere anche 200-300 euro al mese, purché si arrivi a una risoluzione di tutti i sintomi legati all'emicrania.

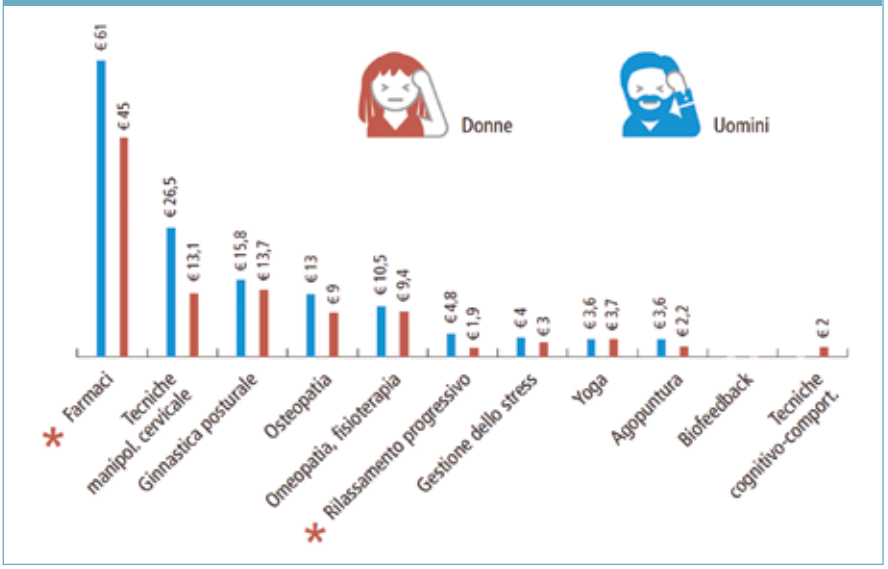
L'ACCESSO ALL'ASSISTENZA SANITARIA

Da segnalare che questi costi sanitari non coprono l'intera domanda di salute dei pazienti. L'indagine del CERGAS ha infatti rilevato che nel nostro Paese più del 25 per cento dei soggetti è colpito dal disturbo con una frequenza superiore ai cinque giorni al mese, una soglia, questa, che di solito spinge a un trattamento preventivo. Solo l'1,6 per cento dei soggetti eleggibili tuttavia adotta qualche misura terapeutica.

Considerevole invece la quota di pazienti che si sottopongono ad accertamenti diagnostici non indicati o inutili, quantificata in 48,5 per cento, con un impatto significativo sulla spesa sanitaria pubblica. Sul totale delle prestazioni, l'80 per cento viene valutato come improprio.

Ma quel che è più allarmante, forse, è che solo poco più del 50 per cento dei soggetti emicranici ha consultato uno spe-

FIGURA 2. SPESE MEDICHE OUT OF POCKET PER FARMACI E TRATTAMENTI NON MEDICI



EMICRANIA: UNA PATOLOGIA MISCONOSCIUTA PER LA QUALE DISPONIAMO DI TRATTAMENTI INNOVATIVI

Intervista a Piero Barbanti

Con il professor Piero Barbanti, responsabile del Centro diagnosi e terapia della cefalea e del dolore presso l'IRCCS San Raffaele Pisana di Roma e uno degli Autori del Libro Bianco, facciamo il punto sulle novità nella terapia dell'emicrania

» Come sta cambiando e come potrà cambiare in futuro l'approccio terapeutico e di profilassi all'emicrania con la disponibilità di nuove opzioni come la terapia botulinica A e gli anticorpi monoclonali antiCGRP/CGRP-R"?

L'emicrania si è finora avvalsa di trattamenti di prevenzione scoperti causalmente e mutuati da altre patologie. È il caso anche della onabotulinum toxin di tipo A, efficace strumento di profilassi dell'emicrania cronica e finora unico trattamento con indicazione specifica in tale patologia. L'avvento degli anticorpi monoclonali (mAbs) diretti contro il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) o contro il suo recettore rappresenta una svolta epocale dal momento che essi rappresentano la prima cura preventiva selettiva e specifica per l'emicrania. I mAbs antiCGRP/CGRP-R si sono dimostrati efficaci nel trattamento della emicrania episodica e cronica, a prescindere dalla presenza di iperuso di analgesici o di fallimenti terapeutici precedenti. Gli studi registrativi hanno dimostrato la presenza di una percentuale di pazienti super-responsivi ai mAbs, cioè soggetti nei quali il trattamento è in grado di indurre una riduzione >75 per cento del numero di giorni mensili di emicrania e in taluni soggetti un miglioramento pari al 100 per cento. A ciò si associa un'eccellente tollerabilità, testimoniata da una frequenza di eventi avversi pari al placebo. Gli studi registrativi, condotti su oltre 7.000 pazienti, non hanno evidenziato eventi avversi di classe né alcun evento avverso grave farmaco-correlato.

» L'emicrania è una patologia ancora sottodiagnosticata, e molti casi che meriterebbero un approccio mirato non arrivano neanche all'attenzione dello specialista. Quali indicazioni si possono dare al medico di Medicina generale per intercettare una parte di questo "sommerso"? Quali sono le red flags che devono indurlo all'invio alla visita neurologica?

Esistono per la verità due ordini di problemi. Il primo è rappresentato dal problema della "sottodiagnosi" o meglio della "mis-diagnosi". I pazienti emicranici vengono sovente impropriamente considerati affetti da patologie del rachide cervicale, disturbi della articolazione temporo-mandibolare, sinusite, intolleranze alimentari ecc. Ciò comporta non solo una inutile e costosa serie di accertamenti totalmente impropri (si pensi alle neuroimmagini del rachide cervicale), ma anche un ritardo nel trattamento appropriato dell'emicrania. Il secondo ordine di problemi è rappresentato dal fatto che pochi medici sono a conoscenza del fatto che esistono trattamenti preventivi per l'emicrania, patologia solitamente trattata solo con farmaci sintomatici.
Questo autentico vuoto culturale può essere superato solo garantendo uno spazio adeguato alla patologia emicrania in ambito formativo (corso di laurea in medicina, scuole di specializzazione) e tramite una campagna di educazione e sensibilizzazione a vari livelli.
Tra le red flags che devono indurre all'invio specialistico neurologico figurano l'insorgenza di una cefalea dopo i 50 anni, la modificazione del quadro clinico di una cefalea preesistente, la comparsa di sintomi neurologici associati. Motivo di invio allo specialista è anche la presenza di iperuso di analgesici e la non risposta a trattamenti farmacologici.

» In tema di emicrania si sente parlare spesso del modello bio-psico-sociale, che prevede una presa in carico multidimensionale del paziente. Quanto è diffuso questo tipo di approccio nei numerosi centri per le cefalee del nostro Paese? Quando viene proposto al paziente?

Questo approccio è tuttora limitato ad alcuni centri cefalee di terzo livello. L'approccio bio-psico-sociale dovrebbe essere potenzialmente applicato in ogni paziente con emicrania a frequenza medio-alta o con emicrania cronica. Infatti, l'emicrania si trova all'intersezione tra biologia e biografia e agire esclusivamente sulla matrice biologica del problema è riduttivo, specie nei numerosi casi in cui la cattiva gestione dello stress rappresenta il primo fattore scatenante dell'attacco. La consapevolezza delle determinanti emozionali del proprio disagio tramite un idoneo counseling e la gestione dello stress mediante strategie validate scientificamente, quali la mindfulness, possono comportare un miglioramento significativo dell'emicrania.

cialista per venire a capo del problema, e in quasi il 20 per cento dei casi interpellando quello non indicato o non competente. Diffusa è anche la classica peregrinazione tra diversi medici: sono sette i professionisti interpellati in media da chi cerca un consulto specialistico.

I CENTRI DI RIFERIMENTO IN ITALIA

Un dato su tutti fa capire l'attenzione dedicata al problema dell'emicrania e la qualità dell'assistenza sanitaria nel nostro Paese: l'Italia è la nazione con la massima densità di centri per le cefalee di tutto il mondo. Si tratta di 148 strutture pubbliche o accreditate con il Sistema sanitario nazionale e 70 ambulatori specialistici dedicati, secondo i dati resi pubblici dalle due maggiori società scientifiche di riferimento, la Società italiana per lo studio delle cefalee (SISC) e l'Associazione neurologica Italiana per la ricerca sulle cefalee (ANIRCEF).
Significativa anche la presenza di ben quattro associazioni di pazienti: l'Associazione Italiana per la lotta contro le Cefalee (AIC), Alleanza cefalalgici (ALCE), Lega italiana cefalalgici (LIC) e OUCH Italia (Organization for Understanding Cluster Headache).
Nonostante le battaglie portate avanti da centri di riferimento e associazioni dei pazienti, l'emicrania non ha ancora avuto finora un riconoscimento normativo adeguato, tanto che le forme più severe non sono contemplate nei livelli essenziali di assistenza. Solo Lombardia e Veneto, tra tutte le regioni italiane, hanno riconosciuto i benefici dell'invalidità ai soggetti colpiti in modo più grave.

RIAFFERMARE IL DIRITTO ALLA SALUTE

L'aspirazione, per tutti i pazienti cefalalgici, rimane il principio, sancito dalla legge 38 del 2010 che afferma il diritto di tutti di vedere riconosciuto e trattato debitamente il dolore in ogni sua espressione e in ogni ambito sanitario.
"È quindi necessario identificare strategie che possano consentire un miglioramento della qualità di vita soprattutto delle donne, ma ovviamente anche degli uomini affetti da questa patologia che ha importanti riflessi sociali e presenta rilevanti costi diretti e indiretti per il Servizio sanitario nazionale", concludono gli Autori del Libro bianco sull'emicrania. "L'istituendo Osservatorio sulla Medicina di Genere, che in base all'articolo 3 del ddl 3/2018 dovrebbe far capo al Centro di riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità, potrà fornire un contributo importante nel profilare il "fenomeno emicrania" sulla base di dati scientifici solidi e indicare i percorsi clinico-assistenziali più adatti e appropriati".

BIBLIOGRAFIA

1. Ferrante T, Castellini P, Abrignani G, et al. *The PACE study: past-year prevalence of migraine in Parma's adult general population*. Cephalalgia 2012; 32(5): 358-65.
2. Allena M, Steiner TJ, Sances G, et al. (2015). *Impact of headache disorders in Italy and the public-health and policy implications: a population-based study within the Eurolight Project.* J Headache Pain 2015; 16: 100.
3. *Emicrania: una malattia di genere. Impatto-socio economico in Italia.* A cura dell'Istituto Superiore di Sanità-Centro di riferimento per la medicina di genere. Prima edizione ottobre 2018.

la NEUROLOGIA italiana
www.neurologiaitaliana.it
on line

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

Una NEWSLETTER
con approfondimenti
dalla letteratura
e highlights dai congressi

PER RICEVERE LA NEWSLETTER basta iscriversi al sito www.neurologiaitaliana.it
oppure comunicare il proprio indirizzo di posta elettronica a info@medicoepaziente.it

DOLORE nell'EMICRANIA

Inquadramento e innovazioni nella terapia di profilassi

L'attenzione alle differenze di genere appare essenziale nell'emicrania, una patologia diffusa che coinvolge non solo gli aspetti fisici, ma anche quelli emozionali, cognitivi, comportamentali e relazionali, nuocendo alla qualità di vita e impoverendo le relazioni affettive e sociali. Nelle donne, l'impatto della malattia è più accentuato rispetto a quanto osservato negli uomini

Licia Grazzi

Unità di Neuroalgologia, Centro Cefalee, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

L'emicrania non è un sintomo, ma una malattia neurologica che affligge soprattutto il sesso femminile e rappresenta la terza patologia più frequente e la seconda più disabilitante del genere umano secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [1]. Oggi l'emicrania è una delle patologie neurologiche sulle quali è disponibile un gran numero di conoscenze scientifiche e per la quale sono disponibili molti farmaci innovativi, specifici e selettivi. Ciononostante rimane una malattia misconosciuta e sottotrattata, a dispetto di una disabilità tanto grave e di costi così imponenti. La International Headache Society (IHS) ha provveduto negli ultimi decenni a redigere e a ridefinire una precisa classificazione di tutte le forme di cefalee e algie facciali; l'ultima revisione è del 2016 [2]. Il compito della classificazione è di facilitare il lavoro dei clinici nella definizione diagnostica dei vari tipi di dolore cranio facciale.

EPIDEMIOLOGIA

L'emicrania predilige nettamente il sesso femminile manifestando un rapporto donna/uomo pari a 3:1. La letteratura stima una prevalenza dell'emicrania pari al 14 per cento della popolazione mondiale. Se ci si focalizza però nel periodo compreso tra pubertà e menopausa, circa il 27 per cento delle donne ne risulta affetto. Nella donna compare soprattutto dopo il menarca (in epoca prepuberale ne sono affetti invece maggiormente i maschi) raggiungendo il massimo della sua prevalenza nella quarta e quinta decade di vita, quindi nel periodo di maggiore produttività lavorativa e sociale dell'individuo. L'emicrania segue fedelmente l'andamento delle fluttuazioni degli ormoni sessuali femminili, presentando fasi di maggiore acuzie e severità nei giorni delle mestruazioni e dell'ovulazione. Manifesta tipicamente un miglioramento nel corso del II e III trimestre di gravidanza per poi riaffiorare in tutta la sua disabilità dopo il puerperio e l'allattamento. La scomparsa dell'emicrania con la menopausa è tutt'altro che una regola dal momento che in 1/3 delle donne persiste in forma immodificata mentre in 1/3 manifesta al contrario un peggioramento [3].

QUADRO CLINICO

L'emicrania è una tempesta che dura diversi giorni. Rappresenta un processo multifasico sequenziale in quanto può comparire già 24 ore prima del dolore con sintomi vaghi quali stanchezza, irritabilità, depressione, sbadiglio, particolare appetito per dolci (e tra questi il cioccolato) per poi sfociare nell'attacco vero e proprio che dura dalle 4 alle 72 ore. In questa fase si sommano drammaticamente un dolore severo, riguardante tipicamente una metà del capo, e un corteo di sintomi vegetativi quali la nausea, spesso molto intensa, e il vomito, caratterizzato talora da conati ripetuti. Il dolore è pulsante e si esaspera con il minimo movimento, costringendo il soggetto a ritirarsi in disparte, isolato da rumori e luci verso i quali diviene sensibilissimo. Spesso l'emicranico non riesce nemmeno a sdraiarsi in quanto il dolore può diventare ancora più martellante; ne deriva una postura sofferente, spesso in poltrona, nella penombra. Quindi segue la fase post-dromica, della durata pari a 24-48 ore, dominata da insofferenza, prostrazione, scadimento dell'umore, necessità continua di urinare. Nel 30 per cento dei soggetti,

la fase dolorosa è preceduta dalla cosiddetta aura, cioè da un sintomo neurologico focale (in genere disturbi del campo visivo, alterazioni della sensibilità a un arto superiore e alla corrispondente metà del volto, difficoltà a convertire il pensiero in parole) che dura mediamente 20-30 minuti, dissolvendosi poi con la comparsa della fase dolorosa. Questa "perturbazione atmosferica" si può ripetere diverse volte al mese e può durare nel suo complesso fino a 5-6 giorni per ogni attacco [4]. Nella donna l'emicrania si presenta in forma più severa rispetto all'uomo manifestando attacchi più frequenti, di maggiore intensità e durata, ed è associata a sintomi vegetativi di accompagnamento più marcati [3]. Sulla base della frequenza è possibile distinguere l'emicrania in: forma episodica (fino a 14 giorni al mese) oppure in forma cronica (>15 giorni al mese da almeno 3 mesi). Il 2,5 per cento dei pazienti emicranici episodici evolve ogni anno verso la forma cronica. Tale percentuale sale però al 30 per cento quando si considerino i soggetti con emicrania episodica ad alta frequenza di attacchi (>8 al mese) [5]. L'emicrania si associa frequentemente ad altre patologie quali: disturbi dello spettro affettivo, epilessia, sindromi dolorose croniche, allergie, asma e patologie circolatorie [6, 4]. La donna emicranica presenta in genere un maggiore numero complessivo di comorbilità.

IL PESO DELLA DISABILITÀ

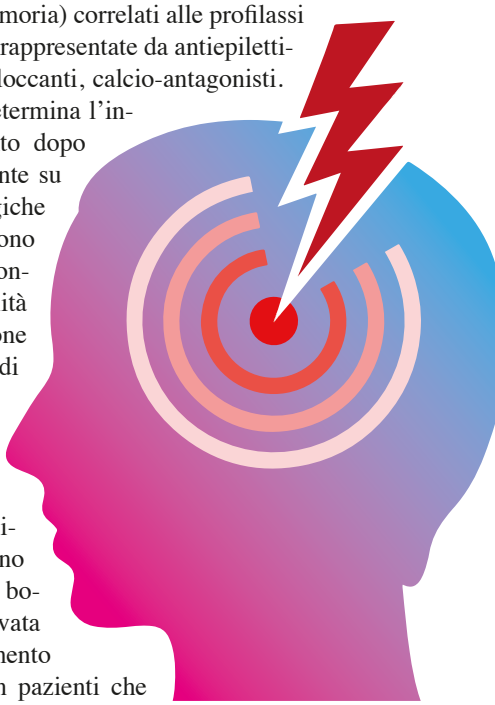
L'emicrania esercita un impatto molto severo sulle attività quotidiane domestiche, scolastiche, lavorative e di svago, specialmente nella donna: il 28 per cento delle pazienti (a fronte del 17,7 per cento dei pazienti di sesso maschile) riferisce di aver perso >10 giorni di attività negli ultimi 3 mesi (dati UE). Inoltre, riferisce nello stesso intervallo di tempo una riduzione della produttività scolastica o lavorativa >50 per cento (dati USA) [4]. L'emicrania nella donna si caratterizza per più elevati livelli di disabilità alla scala MIDAS (Migraine Disability Assessment Scale) rispetto all'uomo [OR 1,34 (95 per cento IC 1,21-1,48)] [7]. Oltre alla disabilità legata all'attacco, esiste una disabilità interictale che attesta inequivocabilmente come l'emicrania sia sempre una patologia cronica, anche quando appaia sotto forma di attacchi episodici. Lo studio Eurolight [8,9] sottolinea infatti che gli emicranici presentano sintomi interictali (quindi al di fuori dell'attacco) nel 26 per cento dei casi, ansia nel 10,6 per cento e comportamenti evitanti nel 14,8 per cento. La scarsa attenzione sociale al problema dell'emicrania comporta una percezione della malattia come stigma da parte del 32,9 per cento dei pazienti che, pertanto, è riluttante a rivelare il proprio problema agli altri. Inoltre il 10 per cento di tali pazienti non si sente compreso rispetto alla propria patologia da parenti e amici e il 12 per cento dai colleghi in ambito lavorativo. Il paziente ritiene l'emicrania responsabile in qualche maniera di una compromissione della carriera scolastica nell'11,8 per cento dei casi, di ridotti guadagni nel 5,9 per cento e di sofferenze in ambito lavorativo nel 7,4 per cento [7].

TERAPIA

L'emicrania nasce dall'impatto di fattori esterni/stile di vita su una base biologica predisponente [4]. Ogni trattamento farmacologico deve essere quindi sempre associato all'adozione di un miglioramento delle abitudini e alla rimozione dei fattori scatenanti evitabili (si pensi al digiuno o alla privazione del sonno). La terapia dell'emicrania si distingue [10] in una terapia sintomatica, volta a spegnere l'attacco e in una terapia di profilassi, volta a prevenirlo.

La **terapia dell'attacco** si è avvalsa nel lontano passato solo di antinfiammatori ed ergotaminici, farmaci non specifici e in grado di arrecare non solo eventi avversi, ma anche severi rischi per la salute. La scena è decisamente cambiata con l'avvento dei triptani nel 1991: si tratta di molecole specifiche e selettive caratterizzate da buona efficacia. Tuttavia circa il 30 per cento dei pazienti non risponde a tale trattamento. Sono oggi allo studio altre classi farmacologiche per la cura dell'attacco acuto, tra cui i "gepanti" che saranno sul mercato tra qualche tempo (si stanno concludendo gli studi registrativi).

La **terapia preventiva** dell'emicrania deve essere affiancata alla terapia sintomatica quando il soggetto emicranico presenti almeno 4 giorni al mese di emicrania disabilitante; essa deve essere eseguita per un periodo continuativo di 4-6 mesi e si considera efficace quando induce una riduzione della frequenza degli attacchi di almeno il 50 per cento. Pur essendo la terapia "più curativa" del soggetto emicranico è invece ancora oggi la più negletta: a fronte di circa un 30 per cento di soggetti che ne potrebbe beneficiare, solo l'1,6 per cento la utilizza nella realtà [11]. Il motivo è duplice: da un lato la scarsa conoscenza del problema da parte del paziente e del medico non specialista, dall'altra i numerosi eventi avversi (sonnolenza, aumento di peso, disturbi della memoria) correlati alle profilassi attualmente disponibili e rappresentate da antiepilettici, antidepressivi, beta-bloccanti, calcio-antagonisti. La ridotta tollerabilità determina l'interruzione del trattamento dopo 4 mesi in circa un paziente su 2. Le classi farmacologiche finora impiegate possono essere rischiose per la donna sia per le potenzialità di indurre malformazione dell'embrione in caso di gravidanza (topiramato, valproato, sartani) che per la possibilità di ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali (topiramato). Da qualche anno è disponibile la tossina botulinica di tipo A, approvata in Italia per il "trattamento dell'emicrania cronica in pazienti che



hanno mostrato una risposta insufficiente o sono intolleranti ai farmaci per la profilassi" [12]. Da fine 2018 è disponibile anche in Italia una nuova categoria di farmaci noti come "anticorpi monoclonali anti-CGRP/CGRP-R", già in commercio negli Stati Uniti e in alcune nazioni europee. Si tratta della prima terapia specifica e selettiva per la prevenzione dell'emicrania, somministrata mensilmente per via sottocutanea per alcuni mesi. Gli studi registrativi, condotti su oltre 4.500 pazienti, hanno dimostrato un'ottima efficacia (riduzione degli attacchi >50 per cento nel 60-70 per cento dei pazienti; riduzione >75 per cento nel 45 per cento dei casi; riduzione del 100 per cento nel 25 per cento dei soggetti) con eccellente tollerabilità (eventi avversi uguali al placebo) e sicurezza di impiego [13].

Terapia non farmacologica

Considerando il fenomeno "emicrania" dal punto di vista di una concezione di malattia biopsicosociale secondo un modello che si è imposto negli ultimi anni grazie a diversi studi della letteratura [14], si impone un modello di trattamento che preveda sia utilizzo di terapie farmacologiche di profilassi, dalle più tradizionali alle più innovative, sia di modalità terapeutiche alternative ai farmaci. In alcuni centri di riferimento per la gestione del problema emicrania da alcuni anni sono stati avviati percorsi di diagnosi e cura che comprendono anche modalità non farmacologiche. Sono percorsi per l'utilizzo di Mindfulness o di Acceptance and Commitment Therapy: pratiche per la gestione non farmacologica del dolore e dell'ansia spesso connessa con il dolore emicranico [15,16] . Lo stress psicologico è elevato in molte sindromi da dolore cronico, compreso il mal di testa. Il riconoscimento che lo stress gioca un ruolo chiave nel mal di testa ha portato a interventi che riducono direttamente lo stress, le emozioni negative e l'eccitazione fisiologica.

Il modello biopsicosociale suggerisce che la presa in carico del paziente con cefalea includa molteplici elementi quali un efficace e sicuro trattamento farmacologico combinato con un multidimensionale trattamento comportamentale centrato sul paziente [14].

La **mindfulness** è una tecnica che ha radici antiche, ma che risulta ancora enormemente utile. La tecnica è basata sulla meditazione di consapevolezza – una delle principali tradizioni meditative del buddhismo. Mindfulness significa prestare attenzione, ma in un modo particolare: a) con intenzione, b) al momento presente, c) in modo non giudicante. L'utilizzo di tecniche di mindfulness si è rilevato utile nelle forme emicraniche per ridurre il numero degli attacchi e la loro intensità e di conseguenza portando un beneficio dal punto di vista di qualità di vita e disabilità. Accanto alla mindfulness, una opzione più innovativa e più articolata è rappresentata dalla Acceptance and Commitment Therapy (ACT) [17,16].

L'**ACT** è una forma di psicoterapia cognitivo comportamentale di terza generazione, con solide basi scientifiche. A oggi sono disponibili numerosi studi di efficacia (RCT – Randomized Controlled Trials) che mostrano come la Acceptance and Commitment Therapy sia efficace in diverse aree di disagio psicologico, ad esempio nell'ambito di ansia, depressione, problematiche relazionali, dipendenze, problematiche legate al dolore cronico. I concetti chiave della Acceptance and Committment Therapy possono essere così riassunti: la sofferenza psicologica è "normale" e adattiva, è importante e accompagna ogni persona; non è possibile sbarazzarsi volontariamente della propria sofferenza psicologica, anche se si possono prendere provvedimenti per evitare d'incrementarla artificialmente. Rendere il paziente più consapevole dei processi psico-emotivi che comportano la crisi dolorosa e il peggioramento degli attacchi, ha dimostrato una efficacia significativa dal punto di vista clinico e una maggiore autonomia dei pazienti rispetto alle terapie farmacologiche in particolare per quanto riguarda l'uso di analgesici [16]. Inoltre sono in corso studi che tendono a dimostrare come queste modalità terapeutiche possano influenzare alcuni pattern cerebrali specifici di modulazione del dolore. Questi studi andranno a confermare l'efficacia e il valore di queste metodiche che sono ideali soprattutto per categorie di pazienti più delicate che non possono essere esposte all'utilizzo di terapie farmacologiche: pazienti in età giovanile, pazienti in gravidanza, pazienti con problemi di importanti situazioni di comorbidità.

CONCLUSIONI

Da quanto riportato, le donne con emicrania si scontrano con una qualità di vita peggiore rispetto agli uomini che soffrono della stessa patologia. Per dolore o malessere causato dall'emicrania, le donne, rispetto agli uomini, perdono un numero maggiore di giornate lavorative, di giornate di attività sociale e di cura della famiglia, oltre a recarsi più spesso al lavoro in condizioni di malessere. L'ultimo decennio ha testimoniato una particolare enfasi verso la medicina di genere e un'aumentata sensibilità sociale, medica e politica verso il tema del dolore. L'attenzione alle differenze di genere appare un approccio essenziale non solo per le malattie cronico-degenerative o infettive, ma soprattutto per l'emicrania, una patologia diffusa che, coinvolge non solo gli aspetti fisici, ma anche quelli emozionali, cognitivi, comportamentali e relazionali, nuocendo alla qualità della vita e impoverendo le relazioni affettive e sociali. Ancora oggi manca una consapevolezza sociale sulla malattia e sulle sue implicazioni: le pazienti percepiscono l'emicrania come una patologia sottostimata. Sarà fondamentale creare una "cultura dell'emicrania", una consapevolezza sociale che possa eliminare eventuali stigmi e che possa portare alla luce questa problematica soprattutto in un'ottica di genere. Sarà importante sempre più rassicurare il paziente (più spesso la paziente) sul fatto che la condizione di cui soffre è reale e curabile indirizzandolo/a al contempo verso strutture e specialisti esperti nella gestione della patologia. Inoltre, la forte caratterizzazione di genere e la preponderante prevalenza nelle pazienti in età fertile pongono in prima linea anche figure professionali tradizionalmente coinvolte con l'universo

femminile e la maternità. Un'ulteriore e importante criticità riguarda la spesa sanitaria.
La ricerca chiaramente dimostra che i pazienti affetti da emicrania vanno incontro a un significativo livello di costi sanitari. La loro disponibilità di reddito diviene quindi un parametro importante nell'accesso alle cure. Le donne, disponendo di un reddito medio inferiore rispetto agli uomini, tendono a curarsi di meno e nel contempo, a causa del loro ruolo nell'ambito della famiglia e della società, necessitano maggiormente di assistenza familiare informale e formale per gestire la loro patologia.
È quindi necessario identificare strategie che possano consentire un miglioramento della qualità di vita soprattutto delle donne, ma ovviamente anche degli uomini affetti da questa patologia che ha importanti riflessi sociali e presenta rilevanti costi diretti e indiretti per il Servizio Sanitario Nazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. Lancet 2017; 390 (10100): 1211- 59.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders.* 3rd Edition. Cephalalgia 2018; 38 (1): 1-211.
3. Vetvik KG, MacGregor EA. *Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine.* Lancet Neurol 2017; 16(1): 76-87.
4. Dodick DW. *Migraine*. Lancet 2018; 391(10127): 1315-30.
5. Schwedt TJ. *Chronic migraine*. BMJ 2014; 348: g1416.
6. Lampl C, Thomas H, Tassorelli C et al. *Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight Project*. J Headache Pain 2016b; 17: 59.
7. Lampl C, Thomas H, Stovner LJ et al. *Interictal burden attributable to episodic headache: findings from the Eurolight Project*. J Headache Pain 2016a; 17: 9.
8. Allena M, Steiner TJ, Sances G et al. *Impact of headache disorders in Italy and the public-health and policy implications: a population-based study within the Eurolight Project.* J Headache Pain 2015; 16: 100.
9. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ et al. *The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight Project.* Eur J Neurol 2012; 19(5): 703-11.
10. Lipton RB, Silberstein SD. *Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention*. Headache 2015; 55, (Suppl 2): 103-22.
11. Katsarava Z, Mania M, Lampl C et al. *Poor medical care for people with migraine in Europe - evidence from the Eurolight study.* J Headache Pain 2018; 19(1): 10.
12. Barbanti P, Ferroni P. *Onabotulinum toxin A in the treatment of chronic migraine: patient selection and special considerations.* J Pain Res 2017; 10: 2319-29.
13. Barbanti P, Aurilia C, Fo L, Egeo G, Ferroni P. *The role of anti-CGRP antibodies in the pathophysiology of primary headaches.* Neurol Sci 2017; 38(Suppl 1): 31-5.
14. Andrasik F, Flor H, Turk DC. *An expanded view of psychological aspects in head pain: the biopsychosocial model*. Neurol Sci 2005; 26: S87-S91.
15. Grazzi L, Raggi A, D'Amico D, Sansone E, Leonardi M, Andrasik F, Gucciardi A, Guido D, D'Andrea G. *A prospective pilot study of the effect on catecholamines of mindfulness training vs pharmacological prophylaxis in patients with chronic migraine and medication overuse headache.* Cephalalgia 2019; 39 (5): 655-64.
16. Hughes SL et al. *Acceptance and commitment therapy (ACT) for Chronic pain: A Systematic Review and meta-analysis*. Clin Journal of Pain 2017; 33(6): 552-568.
17. Hayes S, Strosahl KD, Wilson KG. *Acceptance and Commitment Therapy: The process and practice of mindful change.* Guilford Press 2012.

SESSO e GENERE nella SCLEROSI MULTIPLA

L'impatto della malattia sulla genitorialità

La sclerosi multipla presenta differenze di genere in molti degli aspetti cha la caratterizzano, dal rischio di ammalare alla prognosi. Trattandosi di una patologia che si manifesta in genere nel giovane adulto, la genitorialità richiede un'attenta pianificazione

Alessandra Solari

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Con oltre due milioni di persone al mondo che ne soffrono, la sclerosi multipla (SM) costituisce la principale causa di disabilità neurologica non traumatica nel giovane adulto [1]. Fattori ambientali e genetici concorrono, in una dinamica a oggi solo parzialmente nota, all'origine di questa malattia immunomediata, caratterizzata da due aspetti fondamentali: demielinizzazione e neurodegenerazione. Variabilità di decorso e di manifestazioni cliniche sono proprie della SM, che ha caratteristiche e ripercussioni diverse nelle donne e negli uomini, a iniziare dal rischio di sviluppare la malattia. Scopo di questo articolo è di descrivere le principali differenze associate al genere, considerando il rischio di sviluppare la malattia, la prognosi e l'impatto della SM sulla genitorialità.

INCIDENZA

Come per altre condizioni immuno-mediate, le donne hanno un maggiore rischio di contrarre la SM. Questa predilezione per il sesso femminile è in aumento, in particolare nelle latitudini settentrionali, dove il rapporto femmine/maschi è passato da 2:1 negli anni Sessanta a circa 3:1 ai giorni nostri [2]. Alla base di questo incremento selettivo dell'incidenza della SM nelle donne a fronte di tassi pressoché invariati negli uomini, è poco plausibile che vi siano fattori genetici, ma piuttosto modificazioni ambientali. Tra i cambiamenti nello stile di vita, è stata posta attenzione alla maggiore esposizione al fumo nelle donne, alla ipovitaminosi D, alla esposizione ad agenti virali, e ai cambiamenti ormonali (età al menarca, ridotto numero di gravidanze) [3]. L'effetto biologico protettivo delle gravidanze sul rischio di sviluppare la malattia avrebbe la durata di circa 5 anni [1, 4].

DECORSO E PROGNOSI

Oltre alla maggiore incidenza della SM tra le donne, vi sono differenze anche nelle forme cliniche e nella prognosi della malattia tra i due sessi. Al momento della diagnosi, l'85 per cento dei pazienti ha la forma remittente di malattia, caratterizzata da episodi di peggioramento clinico della durata di alcune settimane, seguiti da un recupero più o meno completo. Il restante 10-15 per cento dei pazienti ha una forma ad andamento peggiorativo nel tempo in assenza di ricadute (SM progressiva primaria). Con il trascorrere del tempo, i pazienti con forma remittente alla diagnosi sviluppano un decorso progressivo (SM progressiva secondaria): negli studi di coorte relativi a pazienti non sottoposti a terapie immunomodulanti, questa percentuale è del 50 per cento a 10 anni dalla diagnosi, e del 90 per cento a 25 anni dalla diagnosi [1,5]. Sebbene la donna abbia, come illustrato precedentemente, un rischio più alto di sviluppare la malattia, nell'uomo il rischio di evolvere in SM progressiva secondaria è maggiore, come pure quello di raggiungere livelli più elevati di disabilità: quindi, la prognosi risulta peggiore nel sesso maschile rispetto a quello femminile [1].

GENITORIALITÀ

Pur potendo essere diagnosticata a ogni età, tipicamente la SM si manifesta tra la seconda e la quarta decade, nel periodo più produttivo della vita. Questo periodo corrisponde anche all'età fertile della donna. Tutti gli aspetti della pianificazio-

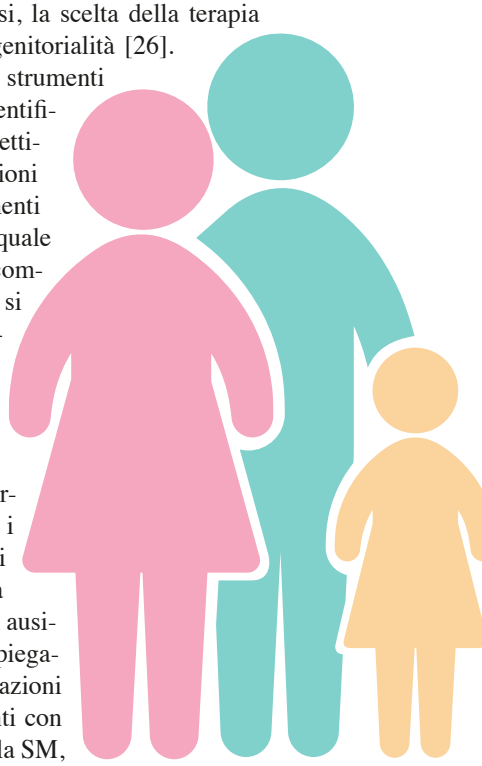
ne familiare sono altamente rilevanti per le pazienti e i loro partner: il rischio di trasmettere la malattia ai figli, la gestione della gravidanza e delle terapie, il ricorso alla fecondazione assistita, la genitorialità con la malattia [6, 7]. Dai primi anni Novanta si è resa disponibile una serie di farmaci in grado di ridurre il rischio di ricaduta, la disabilità e la comparsa di nuove lesioni alla risonanza magnetica del cervello e del midollo spinale. Purtroppo le indicazioni relative alla sicurezza dei farmaci in gravidanza si fonda principalmente sui risultati degli studi preclinici, e l'evidenza relativa agli effetti sulla donna al momento dell'immissione in commercio sono limitati: le donne non protette rispetto al rischio di concepire e quelle in gravidanza sono escluse dalle sperimentazioni cliniche [8]. L'evidenza sull'impatto della gravidanza sulla salute della donna con SM e del nascituro deriva pertanto da studi post-marketing e registri di malattia [9, 10]. A oggi le terapie approvate includono farmaci di consolidata esperienza e a basso profilo di rischio (interferoni-β, glatiramer acetato) e terapie più recenti (teriflunomide, dimetil fumarato, cladribina), alcune delle quali caratterizzate da un'elevata efficacia associata a un profilo di rischio meno favorevole (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab). Nelle donne con SM naïve rispetto alle terapie immunomodulanti e in quelle trattate con interferoni-β e glatiramer acetato vi è una riduzione del numero di ricadute durante la gravidanza, in particolare nell'ultimo trimestre, e un incremento subito dopo il parto, con un progressivo ritorno al comportamento pre-gravidanza nei tre mesi successivi [9, 11]. Per questi farmaci usati ormai da oltre 25 anni l'evidenza relativa alla sicurezza del loro impiego è rassicurante e, in caso di malattia clinicamente attiva, possono essere continuati sino al concepimento [12]. In tal senso vanno anche i dati relativi ai registri finlandese e svedese, ove la terapia con interferoni-β assunta prima e nel primo trimestre di gravidanza non è associata a riduzione del peso o della circonferenza cranica alla nascita [13]. Su queste basi il CHMP dell'EMA ha espresso un parere favorevole all'impiego di interferone in gravidanza, se necessario, e durante l'allattamento. La situazione è più complessa per le terapie più recenti, per le quali le informazioni disponibili sono ancora limitate [14]. Nel caso dei farmaci 'sequestranti' come natalizumab e fingolimod, la sospensione della terapia può determinare un significativo peggioramento clinico. Per questo, la sospensione della terapia deve essere attentamente considerata nel singolo caso, ed è raccomandata una precoce reintroduzione subito dopo il parto [15-18]. I dati disponibili per fingolimod [19] e teriflunomide [20] scioglierebbero le riserve di un aumento del rischio teratogenico osservato in precedenza negli studi condotti sull'animale, tuttavia è necessario che questi dati siano confermati su casistiche più ampie.

L'allattamento al seno, universalmente raccomandato per favorire la salute del bambino e la relazione madre-figlio nei primi sei mesi di vita, è considerato sicuro nella donna con SM poiché non aumenta il rischio di ricaduta nel post-partum (potrebbe semmai avere un effetto protettivo) [21]. Tuttavia, fatta eccezione per interferoni-β e glatiramer acetato, l'allattamento è controindicato durante la terapia immunomodulante. Pertanto, quando l'attività di malattia richieda un rapido ripristino della terapia, va discussa anticipatamente con la paziente la necessità di evitare o interrompere precocemente l'allattamento [6].

La ridotta fertilità è un altro tema rilevante: essa può derivare da disturbi della funzione sessuale, da altri sintomi neurologici quali spasticità, alterazioni sensitive o motorie, e da alterazioni ormonali. Le tecniche di riproduzione assistita non sembrano influire sul rischio di ricaduta dei pazienti con SM [22]. È stato invece riportato un aumento del rischio di ricaduta clinica nelle pazienti che si sottopongono a queste terapie [23]. I pazienti con SM sono tenuti a considerare i potenziali effetti delle terapie immunomodulanti, derivanti da tre possibili meccanismi: tossicità diretta (passaggio del farmaco nel liquido seminale), genetico (mutazioni o anomalie cromosomiche) ed epigenetico (effetto sull'espressione genica, imprinting genomico, metilazione del DNA). Ad esempio, la teriflunomide passa nel liquido seminale, per cui è necessario attuare un washout accelerato del farmaco prima del concepimento [24]. Per la cladribina, il periodo di washout raccomandato è di 6 mesi, e per il fingolimod di due mesi [25]. Per i restanti farmaci non è previsto periodo di washout pre-concepimento [25].

Supporti informativi e decisionali

Da quanto esposto, la pianificazione della genitorialità per gli uomini e le donne con SM richiede considerazioni attente da condividere con i familiari e il personale sanitario. Nell'arco di pochi anni i pazienti e le pazienti con SM possono trovarsi ad affrontare la diagnosi, la scelta della terapia e la pianificazione della genitorialità [26].



Gli ausili decisionali sono strumenti basati sull'evidenza scientifica che nascono con l'obiettivo di supportare le decisioni mediche. Questi strumenti non indicano al paziente quale terapia scegliere o quale comportamento adottare, nè si sostituiscono alla relazione medico-paziente. Piuttosto, illustrano in modo semplice e sistematico l'evidenza scientifica disponibile rispetto alle diverse opzioni da considerare, i rischi e i benefici associati a ciascuna opzione, così da facilitare la scelta [27]. Gli ausili decisionali sono stati impiegati anche per fornire informazioni sulla maternità alle pazienti con malattie croniche, inclusa la SM,

ed è stato dimostrato che questi ausili non solo accrescono la conoscenza delle pazienti, ma riducono il conflitto decisionale [28].

Circa 10 anni or sono un ausilio decisionale per le donne con SM è stato messo a punto da ricercatori australiani. Gli stessi Autori ne hanno valutato l'efficacia in 194 donne che stavano considerando la maternità, impiegando la metodologia dei trial clinici [29,30]. I risultati ottenuti indicano che le donne che hanno impiegato l'ausilio decisionale hanno migliorato la loro conoscenza della SM, e sono giunte a scelte più consapevoli. È stata prodotta una versione italiana di questo ausilio decisionale, che è stato aggiornato nei contenuti e adattato ai bisogni informativi delle pazienti italiane. Lo strumento, realizzato in collaborazione con l'Associazione Italiana Sclerosi Multipla, è tuttora consultabile come e-book [https://allegati.aism.it/manager/UploadFile/ 2/ 20130918_103_maternita.pdf]. Tuttavia, trattandosi di un ausilio decisionale prodotto nel 2010, i suoi contenuti non sono più aggiornati: come i farmaci, anche gli ausili decisionali 'scadono', ed è prevista la necessità di rivederne i contenuti, indicativamente ogni due anni. Negli anni più recenti, è prevalso l'impiego di versioni web di questi strumenti, che consentono una presentazione più efficace dei contenuti, una maggiore interattività, e un aggiornamento continuo. Questo vale anche per le persone con SM, che rivendicano un ruolo attivo nelle decisioni mediche che le riguardano, desiderano ricevere informazioni esaustive e aggiornate, e fanno un uso crescente del web [5, 31].

CONCLUSIONI

La SM è una malattia cronica che presenta differenze di genere in molti degli aspetti che la caratterizzano, dal rischio di ammalare alla prognosi. Inoltre, trattandosi di una condizione che si manifesta tipicamente nel giovane adulto e per la quale esistono terapie in grado di modificare il decorso della malattia, la genitorialità richiede una attenta pianificazione. Le persone con SM rivendicano un ruolo attivo nelle decisioni mediche che le riguardano, e a questa esigenza è necessario rispondere migliorando la relazione di cura e l'informazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. *Multiple sclerosis*. Nat Rev Dis Primers 2018; 4(1): 43. doi: 10.1038/s41572-018-0041-4.
2. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. *The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology.* Lancet Neurol 2010; 9: 520-32.
3. Ponsonby AL, Lucas RM, van der Mei IA et al. *Offspring number, pregnancy, and risk of a first clinical demyelinating event: the AusImmune Study.* Neurology 2012;78:867-74.
4. Magyari M. *Gender differences in multiple sclerosis epidemiology and treatment response*. Dan Med J 2016; 63(3): B5212.
5. Solari A, Giovannetti AM, Giordano A et al. *Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Patient Awareness and Needs. Results From an Online Survey in Italy and Germany.* Front Neurol 2019; 10: 916.
6. Vukusic S, Marignier R. *Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'.* Nat Rev Neurol 2015; 11: 280-9.
7. Harirchian MH, Fatehi F, Sarraf P, Honarvar NM, Bitarafan S. *Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis.* Mult Scler Relat Disord 2018; 20: 43-7.
8. Rubin R. *Addressing barriers to inclusion of pregnant women in clinical trials.* JAMA 2018; 320: 742–744.
9. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B et al. *Postpartum relapses increase the risk of disability progression in multiple sclerosis: The role of disease modifying drugs.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85(8): 845–850.
10. Thöne J, Thiel S, Gold R, Hellwig K. *Treatment of multiple sclerosis during pregnancy - safety considerations.* Expert opinion on drug safety 2017; 16: 523–34.
11. Hughes SE, Spelman T, Gray OM et al. *Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis.* Mult Scler 2014; 20(6): 739–46.
12. Amato MP, Portaccio E. *Fertility, Pregnancy and Childbirth in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs*. CNS Drugs 2015;29:207–20.
13. Korhonen P. *Prevalence of infant outcomes at birth after exposure to interferon beta prior to or during pregnancy: a register-based cohort study in Finland and Sweden among women with MS*. ECTRIMS Online Library Sep 13, 2019; 278346: P1144.
14. Wilkie DD, Solari A, Nicholas R. *Initiating disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Measuring the decision process using decisional conflict and decisional regret scales*. Mult Scler J Exp Transl Clin 2019; 5(1): 2055217319833006.
15. Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A et al. *Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: Fetal risks.* Neurology 2018a; 90(10): e823-31.
16. Portaccio E, Moiola L, Martinelli V et al. *Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II: Maternal risks.* Neurology 2018b; 90(10): e832-9.
17. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G et al. *Natalizumab Use During the Third trimester of Pregnancy.* JAMA neurology 2014; 71: 891-5.
18. Sempere AP, Berenguer-Ruiz L and Feliu-Rey E. *Rebound of disease activity during pregnancy after withdrawal of fingolimod*. Eur J Neurol 2013; 20(8): e109-10
19. Geissbühler Y, Vile J, Koren G et al. *Evaluation of pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis after fingolimod*

exposure. Ther Adv Neurol Disord 2018; 11:1756286418804760.
20. Vukusic S, Coyle PK, Jurgensen S et al. *Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience*. Mult Scler 2019; 10: 1352458519843055.
21. Pakpoor JJ, Disanto G, Lacey MV, Hellwig K, Giovannoni G, Ramagopalan SV. *Breastfeeding and multiple sclerosis relapses: a meta-analysis.* J Neurol 2012; 259: 2246-8.
22. Trofimenko V, Hotaling JM. *Fertility treatment in spinal cord injury and other neurologic disease.* Transl Androl Urol 2016; 5: 102–16.
23. Bove R, Rankin K, Lin C et al. *Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: Case series and meta-analysis*. Mult Scler 2019 Aug 1: 1352458519865118.
24. Kieseier BC, Benamor M. *Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis.* Neurol Ther 2014; 3: 133-8.
25. Pecori C, Giannini M, Portaccio E et al. *Paternal therapy with disease modifying drugs in multiple sclerosis and pregnancy outcomes: a prospective observational multicentric study.* BMC neurology 2014; 14.
26. Heesen C, Köpke S, Solari A, Geiger F, Kasper J. *Patient autonomy in multiple sclerosis - possible goals and assessment strategies*. J Neurol Sci 2013; 331(1-2): 2-9.
27. Stacey D, Légaré F, Lewis K et al. *Decision aids for people facing health treatment or screening decisions.* Cochrane Database Syst Rev 2017; 4:CD001431.
28. Köpke S, Solari A, Rahn A, Khan F, Heesen C, Giordano A. *Information provision for people with multiple sclerosis*. Cochrane Database Syst Rev 2018;10:CD008757.
29. Prunty M1, Sharpe L, Butow P, Fulcher G. *The motherhood choice: themes arising in the decision-making process for women with multiple sclerosis*. Mult Scler 2008; 14: 701–04.
30. Prunty MC1, Sharpe L, Butow P, Fulcher G. *The motherhood choice: a decision aid for women with multiple sclerosis*. Patient Educ Couns 2008; 71: 108–15.
31. Solari A, Giordano A, Kasper J et al. *Role Preferences of People with Multiple Sclerosis: Image-Revised, Computerized Self-Administered Version of the Control Preference Scale*. PLoS One 2013; 8: e66127.

Utilizzo della metodica flutemetamol-PET nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer e varianti

A cura di
Elena Carapelle[1], Sergio Modoni[2], Ciro Mundi[1], Carlo Avolio[1]
1. Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliero-Universitaria OORR Foggia;
2. Struttura Complessa di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliero-Universitaria OORR, Foggia

Secondo i nuovi criteri diagnostici, il termine *Alzheimer Disease* (AD) è da riferire a un insieme di cambiamenti neuropatologici valutabili in vivo, piuttosto che a una sintomatologia clinica specifica (1). È ormai ampiamente accettato che la β-Amiloide ($A\beta_{42}$) nel liquido cerebrospinale sia un valido indicatore di alterazione dello stato fisiopatologico, associato a depositi fibrillari di β-amiloide cerebrale (2). Studi comparativi tra imaging e reperti autoptici hanno stabilito che le immagini PET amiloide sono un valido surrogato in vivo per la deposizione di β-amiloide fibrillare (3).

LO STUDIO

Abbiamo analizzato i valori dei biomarkers liquorali in 23 pazienti con diagnosi clinica di AD (fase iniziale di malattia). Sono emersi due gruppi: il primo con clinica e biomarcatori liquorali concordi per AD e il secondo con clinica concorde, ma biomarcatori liquorali non patognomonici di AD. A questo punto ci siamo interrogati sulla entità nosologica del secondo gruppo. Tutti i pazienti sono stati sottoposti alla flutemetamol-PET. Pertanto si sono aperti tre scenari possibili: Gruppo 1 Concordanza tra clinica/biomarcatori liquorali/immagini PET; Gruppo 2 Concordanza tra biomarcatori liquorali/immagini PET non clinica; Gruppo 3 Concordanza tra clinica/immagini PET non biomarcatori liquorali **(FIGURA 1)**.

Abbiamo deciso di interpretare tali risultati, attraverso una valutazione neuropsicologica dettagliata dei diversi aspetti cognitivi indagati.

Il Gruppo 1 (costituito da 10 pazienti) è facilmente interpretabile come pazienti affetti da malattia di Alzheimer, infatti clinicamente presentavano un danno selettivo dell'orientamento spazio-temporale e delle funzioni mnesiche (4-5).

Il Gruppo 2 (costituito da 7 pazienti) configurerebbe il Gruppo SNAP (suspected non Alzheimer's pathophysiology), ovvero una sindrome definita da normali livelli di biomarcatori amiloidei (CSF-/PET-), ma pattern di neurodegenerazione evidenziabili allo studio imaging MRI o FDG-PET (13). Infatti, dal 10 al 30 per cento delle persone clinicamente diagnosticate come AD non mostrano alterazioni neuropatologiche di AD durante l'autopsia (14) e una proporzione simile ha un livello di Aβ (15) o livelli liquorali di $A\beta_{42}$ normali (16). Quindi il fenotipo anamnestico multi dominio della demenza non è specifico; può essere il prodotto di altre malattie così come l'AD (16).

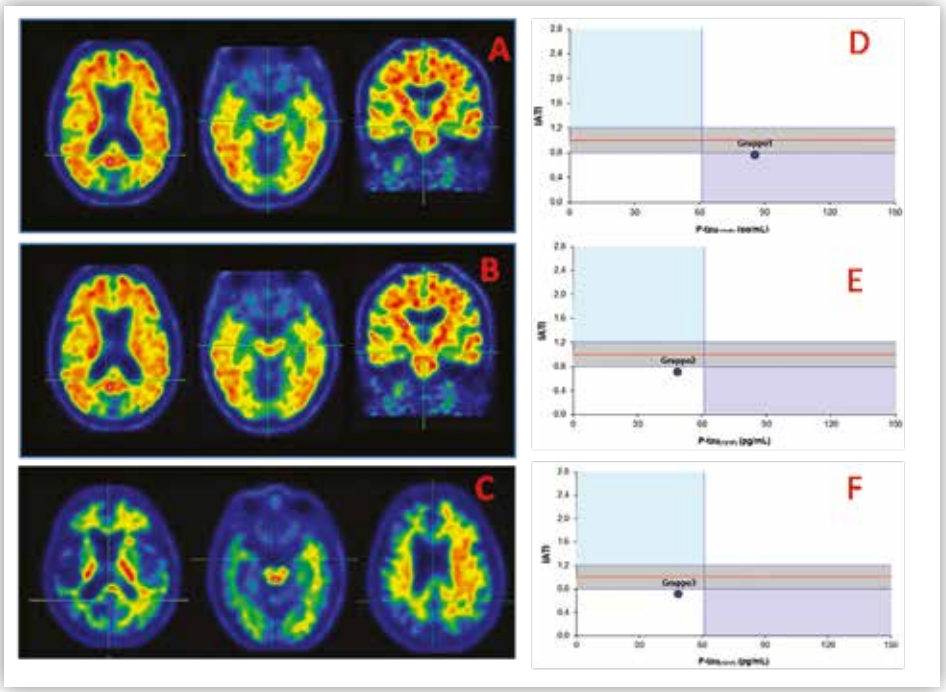
DISCUSSIONE

SNAP rimane a oggi un'entità nosologica non ancora ben definita. Spesso viene "erroneamente" posta diagnosi clinica di AD, ma esistono differenze significative per quanto riguarda l'andamento clinico, la suscettibilità genetica e la progressione della patologia, le quali hanno implicazioni cruciali per una diagnosi precisa e corretta, per la gestione clinica e l'efficacia delle sperimentazioni cliniche sui farmaci (13).

SNAP risulta una condizione molto frequente nei soggetti clinicamente normali di età >65 anni e pare correlata all'invecchiamento. Uno studio ha rilevato che la frequenza di SNAP era dello 0 per cento nella fascia di età tra 50-60 anni mentre raggiungeva il 24 per cento, intorno agli 89 anni (13). La letteratura non è tuttavia concorde.

La principale controversia della letteratura è se SNAP sia un'entità patologica a sé stante o se possa evolvere in AD (17). Alcuni ricercatori ritengono che SNAP debba essere inclusa come parte integrante dello spettro di AD; se così fosse, la spiegazione patogenetica dei modelli amiloido-centrici di AD e il concetto di AD preclinico (18) sono sbagliati e sarebbero quindi da rivedere. Al contrario, se SNAP è una entità diversa da AD, i modelli amiloido-centrici di AD e di AD preclinico (19) sono completamente

FIGURA 1. Dalla combinazione dei dati clinici, di laboratorio, di flutemetamol-PET si sono evidenziati tre possibili scenari: Gruppo 1 Concordanza tra clinica/biomarcatori liquorali/immagini PET (riquadri A, D); Gruppo 2 Concordanza tra biomarcatori liquorali/immagini PET non clinica (riquadri B, E); Gruppo 3 Concordanza tra clinica/immagini PET non biomarcatori liquorali (riquadri C, F).



coerenti con le attuali conoscenze. In entrambi i casi, molteplici studi hanno evidenziato come la patogenesi di SNAP sia legata alla deposizione di fibrille tau, le quali giustificano la neurodegenerazione cerebrale; sarebbe poi Aβ, anche in minime quantità, ad agire come driver biologico di taupatia, e causare lo "spread" di tau in maniera diffusa in tutto il cervello (20).

Più controversa appare la possibile spiegazione del Gruppo 3 (costituito da 6 pazienti). La valutazione neuropsicologica di questi pazienti presentava caratteristiche più atipiche con quadri di afasia nominum, associati a deficit della memoria a breve termine.

Sulla base di tale evidenza, abbiamo ipotizzato che la condizione CSF-/PET+ possa rappresentare una variante clinica della patologia di AD, definita in letteratura "variante frontale dell'AD" (6). Diversi studi hanno rilevato che nella variante frontale dell'AD, il carico neuro-fibrillary tangle (NFT) è circa 10 volte superiore nella corteccia frontale (6) rispetto al gruppo di AD tipico. D'altra parte, i pazienti con AD tipico hanno mostrato un accumulo maggiore di NFT nella corteccia entorinale, giro cingolato e corteccia temporale (13). Entrambi le evidenze sono conformi ai risultati del nostro studio.

A partire dall'analisi dei test neuropsicologici effettuati in pazienti AD sono emerse alterazioni comportamentali e del linguaggio all'esordio di malattia, oltre al deficit mnesico che è un segno patognomonico dell'AD tipico. L'AD tipico si riferisce a un pattern caratterizzato da una perdita di memoria episodica precoce seguita da varie combinazioni di deficit tra cui deficit attentivo-esecutivo, deficit del linguaggio e della capacità visuospaziale, i quali riflettono la diffusione della patologia dal lobo temporale mediale ad altre aree neocorticali (7). In contrasto con questo profilo tipico, le varianti corticali focali di AD (8) presentano un quadro sintomatologico atipico (disfunzioni esecutive [9], deficit nella capacità di progettazione, anomalie di tipo comportamentale, impulsività, disattenzione per i dettagli, incapacità alla pianificazione e deficit del linguaggio [10]). Nonostante le gravi alterazioni ai test che indagano il funzionamento del lobo frontale, le prestazioni ai test neuropsicologici erano simili al gruppo AD tipico. Ciò suggerisce che il grave deficit frontale è la principale caratteristica neuropsicologica in cima a un profilo AD altrimenti tipico (13).

Diversi studi suggeriscono che la deposizione di Aβ fibrillare spiega al più, una piccola parte dell'eterogeneità clinico-anatomica di AD (6). Infatti nella variante frontale dell'AD è stato osservato un aumento di grovigli di fibrille tau, ma non di placche amiloidi (11).

È ormai ampiamente accettato che nell'AD le lesioni neurofibrillari inizino ad accumularsi nelle regioni limbiche e temporo-parietali e solo in seguito progredirebbero verso la corteccia frontale e occipitale. Quindi i lobi frontali sarebbero interessati dalle lesioni neurodegenerative tipiche dell'AD in una sequenza temporale successiva (5). È quindi possibile che nelle varianti dell'AD sia presente un deficit focale che è indicativo di una vulnerabilità selettiva, precoce e prominente di alcune regioni del cervello che sono normalmente coinvolte dalla patologia AD in una sequenza temporale successiva. Tale vulnerabilità sarebbe causata dalla primaria deposizione di tau a livello frontale (12). D'altro canto la variante frontale dell'AD è caratterizzata da un processo patologico che non

sembra rimanere limitato ai lobi frontali per molto tempo (18).
L'aggregazione dell'Aβ sarebbe guidata dal flusso totale dell'attività neuronale mentre l'aggregazione di tau dipenderebbe dalla diffusione trans-neuronale, generando modelli di neurodegenerazione che coincidono con specifici network funzionali che portano infine a specifici fenotipi clinici (varianti dell'AD) (6).
Una migliore comprensione dei fattori che guidano l'eterogeneità di questi fenotipi clinici può fornire importanti conoscenze sui meccanismi della malattia e avere implicazioni dirette sulla diagnosi e la gestione di pazienti con terapie emergenti specifiche per la malattia (8).
Dunque una migliore comprensione dei fattori che guidano l'eterogeneità clinica ed eziopatogenetica dell'AD, studiata grazie a metodiche quali flutemetamol-PET, può fornire implicazioni dirette sulla corretta diagnosi e sulla precisione prognostica nella pratica clinica. Inoltre comprendere le diverse entità nosologiche in studio permette una migliore stratificazione dei pazienti nei futuri trials e la gestione delle terapie emergenti specifiche per la malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Clifford R J, Jr, Bennett D A, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman M, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe C, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R. NIA-AA Research Framework: *Toward a biological definition of Alzheimer's disease*. 2018
2. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. *Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease*. Nat Rev Neurol 2010; 6(3): 131-144.
3. Ikonomovic MD, Klunk WE, Abrahamson EE et al. *Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease*. Brain 2008; 131(Pt 6): 1630-1645.
4. Burnham SC et al. *Clinical and cognitive trajectories in cognitively healthyelderly individuals with suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology (SNAP) or Alzheimer's disease pathology: a longitudinal study*. Lancet Neurol 2016; 15: 1044–1053.
5. Braak H, Braak E. *Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes*. Acta Neuropathol 1991; 82(4): 239-59.
6. Manja Lehmann M, Ghosh PM, Laforce CMR, Corbetta-Rastelli C, Weiner MW, Greicius MD, Seeley MW, Gorno-Tempini ML, Rosen HJ, Miller BL, Jagust WJ Rabinovici GD. *Diverging patterns of amyloid deposition and hypometabolism in clinical variants of probable Alzheimer's disease*. Brain 2013; 136 (3): 844–858.
7. Brun A, Englund E. *Regional pattern of degeneration in Alzheimer's disease: neuronal loss and histopathological grading*. Histopathology 1981; 5: 549-64.
8. Alladi SJ, Xuereb T, Bak P, Nestor J, Knibb K, Patterson JR Hodges. *Focal cortical presentations of Alzheimer's disease*. Brain 2007; 130 (10): 2636–2645.
9. von Gunten A, Bouras C, Kovari E, Giannakopoulos P, Hof PR. *Neural substrates of cognitive and behavioral deficits in atypical Alzheimer's disease*. Brain Res Rev 2006; 51: 176-211.
10. Johanson AM, Gustafson L, Risberg J. *Behavioural observations during performance of the WAIS Block Design Test related to abnormalities of regional cerebral blood flow in organic dementia*. J Can Exp Neuropsychol 1986; 8: 201-209.
11. Hof PR, Bouras C, Constantinidis J, Morrison JH. *Balint's syndrome in Alzheimer's disease: specific disruption of the occipito-parietal visual pathway*. Brain Res 1989; 493: 368-375.
12. Basun H, Al mkvist O, Axelman K et al. *Clinical characteristics of a chromosome 17-linked rapids' progressive familial fronto-temporal dementia*. Arch Neurol 1997; 54: 539-544.
13. Jack Jr CR et al. *Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology –concept and controversy*. Nature reviews. Neurology 2016; 12:117–124.
14. Nelson PT, Head E, Schmitt FA et al. *Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies*. Acta Neuropathol 2011; 121(5): 571-587.
15. Rowe CC, Ng S, Ackermann U, Gong SJ et al. *Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia*. Neurology 2007; 68(20): 1718-25.
16. Mosconi L, McHugh PF. *FDG- and amyloid-PET in Alzheimer's disease: is the whole greater than the sum of the parts? Q J Nucl Med Mol Imaging 2011; 55(3): 250-264*.
17. Jack CR. *PART and SNAP*. Acta Neuropathol 2014; 128: 773–776.
18. Sperling RA et al. *Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Assocation workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*. Alzheimer's Dement 2011; 7: 280–292.
19. Villemagne V L et al. *Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study*. Lancet Neurol 2013; 12: 357–367.
20. Knopman D S et al. *Selective worsening of brain injury biomarker abnormalities in cognitively normal elderly persons with β-amyloidosis*. JAMA Neurol 2013; 70: 1030–1038.