

N. 6 - Giugno 2020

www.ainat.it

AINATnews

PERIODICO SCIENTIFICO E DI INFORMAZIONE
DELL' ASSOCIAZIONE ITALIANA NEUROLOGI AMBULATORIALI TERRITORIALI

**IL MICROBIOTA: ASPETTI FISIOPATOLOGICI
IL PARKINSON IN PILLOLE
MALATTIE RARE
NELL'ERA COVID-19: RIFLESSIONI**



**ALLEGATO
L'AFASIA PRIMARIA PROGRESSIVA
DI LUCIO D'ANNA**

SOMMARIO

L' EDITORIALE

- **Una Sanità europea e il riscatto della Medicina territoriale**
Roberto Tramutoli, pag. 5

LETTERE AL DIRETTORE

- **Terapia emicranica: un'era nuova... ma equa per tutti!**
Antonello D'Attoma, pag. 7
- **La gestione territoriale dei postumi neurologici da Covid-19**
Giovanna Trevisi, pag. 9

IL MICROBIOTA: ASPETTI FISIOPATOLOGICI

- **Asse intestino-cervello: implicazioni del microbiota intestinale nella patogenesi dell'emicrania**
Gerardo Nardone, pag. 10
- **La sclerosi multipla e l'intestino**
Maria Cristina Lerza, Maria Grazia Gargiulo, Alfonso Busillo, Maria Rosaria Somma, Domenico Cassano, Vincenzo Pizza, Vincenzo Busillo, pag. 18
- **Depressione e microbiotica: lo stato dell'arte**
Enrico Volpe, pag. 28

IL PARKINSON IN PILLOLE

- **Il ruolo del glutammato nella malattia di Parkinson**
Carmine Gigi, Sofia Verderosa, pag. 35

MALATTIE RARE

- **La cefalea ipnica: dalla storia alla terapia**
Carlo Lisotto, pag. 39
- **L'atrofia muscolare spinale**
Sofia Verderosa, pag. 44



NELL'ERA COVID-19: RIFLESSIONI

- **Dall'Asia all'Europa, un invisibile nemico: considerazioni sparse.**
Mariano Ciarletta, pag. 47
- **La vita ai tempi del Covid-19: i cambiamenti, le sfide, le attese**
Domenico Cassano, pag. 50
- **Covid-19: il dramma della solitudine**
Aurelio Musi, pag. 52

ALLEGATO

L' AFASIA PRIMARIA PROGRESSIVA

Lucio D'Anna

In copertina: *La ragazza con l'orecchino di perla* di Jan Vermeer rivisitato da Banksy (Graffito, 2020)



UNA SANITÀ EUROPEA E IL RISCATTO DELLA MEDICINA TERRITORIALE

Roberto Tramutoli

Se vi sono aspetti di criticità che l'attuale pandemia ha portato alla luce, non possiamo negare che la diversità di approcci all'emergenza nel Continente Europa (e non solo) e la risposta dei territori, così diversa in alcune zone del nostro paese, sono quelli che più di altri hanno mostrato la necessità di una visione comune e di una risposta condivisa al problema epidemiologico.

Questi due aspetti meritano una riflessione basata non solo sulla "democraticità" o sulla "opportunità" delle decisioni ma anche sul contesto della maturazione "storica" delle società.

La Scienza medica, in quanto sapere in itinere, può permettersi diversità di vedute, opinioni ed interpretazione dei dati e calibrare, di volta in volta, le risposte più adeguate, per le profilassi più efficaci e le terapie più idonee, ma i sistemi paese risentono sempre e comunque di un approccio più storico e filosofico nell'affrontare nuovi rischi, e tale risposta è fondata sulla diversa percezione del rischio e sulla diversa considerazione del cittadino o, più in generale, dell'essere umano nella società.

Nel caso delle risposte che i Paesi europei hanno fornito e dei metodi adottati per contenere un'epidemia internazionale e poi mondiale, si tratterà di acquisire una cultura comune della vita e della salute.

Le diverse strategie di isolamento, dal lockdown assoluto e prolungato fino alla circolazione libera, finalizzata alla "immunizzazione di gregge", non riflettono solo diverse visioni da parte dei governi e delle economie, ma sono per molti versi il frutto di differenti sedimentazioni culturali, maturate nel corso dei secoli.

Una visione anglosassone, o se preferite più nordica, dei rapporti interpersonali, sembra

anteporre il *fare* all'*essere*. La persona conta più per ciò che ha fatto e per quanto realizza (e non solo dal punto di vista economico) per sé e per la società di cui fa parte piuttosto che per il fatto di "essere una persona".

Sono le *capacità* a identificare e delineare la funzione dell'essere e non qualche proprietà comunque presente, dipendente dal solo esistere o dal fatto di essere umano.

Di fronte al pericolo, conterebbe salvaguardare quello che la "società" ha costruito più che i "realizzatori" della stessa, anche in virtù del fatto che il risultato costruito è comunque un bene proiettato nel futuro, utile per le generazioni a venire. In tale ottica possono essere lette alcune esternazioni dei Premier inglese e nordamericano o le scelte dei governi in Svezia ed Olanda. Anche se criticabili o non condivisibili, sono il frutto di una forma culturale di affrontare i problemi che ai loro concittadini può non apparire sbagliata.

Nelle società mediterranee, la cultura dell'essere è invece principalmente legata alla trasmissione del passato e dei suoi valori e quindi a un'esistenza che, pur parte di una società, può procedere in modo anche autonomo e spesso esula dalla stessa e dai rapporti con gli altri.

Il "Cogito ergo sum" esprime una coscienza individualistica dell'uomo che non necessita dell'altro per affermare la propria esistenza ed individualità. L'essere umano si è appropriato di una prerogativa che possiamo chiamare coscienza o dignità e che lo investe di una *sacralità, religiosa o laica non importa, indipendente dal tempo, che lo eleva a bene supremo e quindi sempre meritevole di essere salvaguardato nella vita e nella salute.*

Io "conto" per il fatto di essere un essere vivente e più ancora per essere umano e non per quello che ho fatto o farò nella società.



Non per aver fatto bene o male, non per le mie capacità o attitudini o altro.

Queste due visioni di uomo e società sono uno degli elementi alla base degli scontri cui abbiamo assistito tra i diversi stati europei nel secolo scorso e che proseguono nell'attuale, a discapito di una oramai non recente Costituzione di Unità Europea.

Penso che solo "limando" reciprocamente gli aspetti più conflittuali, si potrà avviare un percorso che dovrebbe mirare a una unicità e comunità di comportamenti e sistemi, essendo l'uniformità di quello sanitario il primo obiettivo di un'Europa unita e comune.

L'aspetto della territorialità della Medicina, drammaticamente emerso con l'esplosione dei ricoveri nei reparti ospedalieri, fa capo a una mancanza di visione della prevenzione sociale.

Lo scopo della Medicina territoriale è quello di contenere gli effetti più devastanti delle malattie (e di conseguenza i costi!) con una capillare azione di contrasto alla loro diffusione. Il tutto con una prerogativa spesso dimenticata: il medico del Territorio deve indirizzare la scelta di un sistema sanitario affinché mantenga il paziente nel contesto della società ed evitare, per quanto possibile, di "confinarlo" in Ospedale. In questo caso è richiesta al medico non solo la prevenzione del morbo, ma la conservazione di quell'insieme di rapporti sociali, affettivi, di aspirazioni, di

sentimenti che costituiscono il mondo sociale e civile.

Un ricovero, per quanto necessario, interrompe questa serie di rapporti e, nei limiti possibili, una tale interruzione va evitata. La cura del malato deve prevalere sulla cura della malattia, ammesso che le due cose siano scindibili, e solo con questa consapevolezza si previene la "disgregazione" di un sistema sanitario. Non a caso il maggior dolore dei familiari che hanno perduto un proprio caro nell'emergenza Covid, riguarda sì la perdita ma più ancora la mancanza della possibilità di assisterli in quei momenti. Al lutto personale si somma un lutto sociale, più disgregante appunto sulla fitta rete di affetti del vissuto.

Il potenziamento della Medicina territoriale e quanto ad esso consegue e attiene (assistenza domiciliare, servizi sociali, volontariato, umanizzazione delle RSA) non è una scelta ma un obbligo di un paese civile, obbligo troppo spesso disatteso e ancor più spesso non remunerativo.

I nostri nonni e padri hanno avviato il Sistema sanitario nazionale, considerato a buon diritto uno dei migliori se non il migliore al mondo. A noi tocca non solo conservarlo ma ampliarlo e potenziarlo. Il che significa, in pratica, passare dalla Medicina curativa a quella preventiva. La Medicina del Territorio può a diritto considerarsi la punta più avanzata di una tale trasformazione.



TERAPIA EMICRANICA: UN'ERA NUOVA... MA EQUA PER TUTTI!

Antonello D'Attoma

Ambulatorio per le cefalee DSS 14, Putignano, ASL BA

"We can define these CGRP-new drugs as disease modifyng migraine...": così un anno fa Paolo Martelletti, Lars Edvinsson ed altri, sull'onda degli echi nordeuropei e americani, scrivevano sul Journal of Headache and pain innescando anche in terra nostra un dibattito orientato a confermare efficacia dei nuovi farmaci anti-CGRP. L'esperienza italiana degli ultimi 18-20 mesi conferma che le terapie con anticorpi monoclonali anti- CGRP possono cambiare la storia dei pazienti emicranici, specie di quelli più "gravi".

Per tale motivo, è mia intenzione porre una riflessione circa le modalità con cui sarà possibile prescrivere tali farmaci nei casi indicati, visti i costi elevati, alla luce della sostenibilità economica, oggi ancora più precaria dopo la drammatica pandemia.

Trattandosi di cure, come sembra, sicure ed efficaci, quali saranno i pazienti "fortunati" che potranno accedere a queste terapie? Ovviamente uso questo aggettivo tra virgolette perché riferito a una tipologia di paziente che per tanti anni e per molti versi è stato tenuto fuori dalle attenzioni e dalle cure di chi si è occupato di salute e politiche sanitarie. A prendersi cura di questa popolazione dimenticata, negli ultimi decenni, sono stati i pochi ambulatori dedicati presenti nelle università, negli ospedali, sul territorio e le società scientifiche, che hanno svolto un ruolo di grande valore, atto alla formazione degli operatori e alla organizzazione degli ambulatori su tutto il territorio nazionale.

E allora, quale sarà lo scenario che si aprirà a beneficio dei pazienti emicranici una volta che l'Agencia del farmaco avrà definitivamente regolarizzato la prescrivibilità di questi costosi ma utilissimi farmaci? E presso quali

ambulatori sarà possibile redigere i relativi piani terapeutici? Il quesito non è di poco conto, visto che di queste "new drugs" potrebbero giovare moltitudini di pazienti e che, probabilmente, almeno per i primi tempi, sarà necessario procedere ad una selezione degli stessi. Ciò, di per sé, crea amarezza (escludere tanti pazienti solo perché hanno crisi meno frequenti e più gestibili non è comunque cosa piacevole) e genera qualche preoccupazione; questa nasce dal fatto che le strutture che saranno autorizzate alla prescrizione, per ovvie ragioni, non potranno essere tantissime e laddove la scelta del Ministero dovesse cadere solo su quelle inseriti in contesti universitari e ospedalieri si rischierebbe di escludere quai tanti ambulatori che operano sul Territorio, che da tanti anni svolgono attività clinica concernente le cefalee a favore, incredibilmente, di altri che mai si sono occupati di tali patologie.

La preoccupazione si esprime quindi nel timore che i criteri di scelta dei pazienti e di erogazione delle cure non si svolgano in modo uniforme, a danno di tutto il sistema.

Alla luce di tali riflessioni sarebbe auspicabile che un criterio per individuare i Centri prescrittori, debba essere quello delle effettive esperienze e conoscenze sulle cefalee, a partire da quelli già riconosciuti presso le diverse Società scientifiche, a testimonianza di un percorso di formazione e di maturazione che dura da anni.

Questo è il senso della lettera che ho voluto indirizzare anche al Presidente SISC, prof. Pierangelo Geppetti, per invitarlo ad intervenire nella "trattativa" che in queste settimane si svolge in AIFA, proprio a tutela del lavoro sul campo che negli ultimi decenni



molti ambulatori dedicati alle cefalea svolgono in varie regioni d'Italia sotto l'egida della nostra, e di altre Società scientifiche.



LA GESTIONE TERRITORIALE DEI POSTUMI NEUROLOGICI DA COVID-19

Giovanna Trevisi

Centro cefalee e CDCD, DSS Campi Salentina, ASL Lecce

La stesura del documento SIN-COVID in merito alle complicanze neurologiche della SARS-CoV-2 ha suscitato in me grande interesse facendomi soffermare soprattutto su una possibile idea di “gestione territoriale” della fase di post-acuzie della sindrome.

Lo spiccato neurotropismo del virus spiega, nella fattispecie, l'ampio corteo di sintomi neurologici, talora costituenti il quadro di esordio, tra cui l'iposmia, sottesa dal possibile accesso del virus al Sistema Nervoso attraverso la via nasale, la cefalea e l'alterazione dello stato di coscienza. A ciò si aggiungano, inoltre, le complicanze neurologiche che caratterizzano la fase post-acuta quali una sindrome di Guillan-Barrè, di più tardiva comparsa, e sindromi neuromuscolari legate al prolungato allettamento.

Tali criticità vengono dunque evidenziate nel documento SIN-COVID con la proposta aggiuntiva circa la necessità di effettuare trattamenti neuro-riabilitativi mirati a contenere le conseguenze di una possibile disabilità a lungo termine.

Sulla scorta di tali premesse, anche in qualità di consigliere nazionale AINAT, ho avanzato

proposta, tramite lettera indirizzata al Coordinatore emergenza COVID della Regione Puglia, circa una eventuale coinvolgimento dei Neurologi territoriali nella gestione delle complicanze neurologiche della fase del post-acuzie.

Ho pensato, pertanto, all'eventuale, ed auspicabile tempestiva, individuazione di specifiche strutture dedicate, in cui poter effettuare, in assoluta sicurezza, qualunque tipo di misura terapeutica, farmacologica e/o riabilitativa da parte di un team, di cui la figura del Neurologo del Territorio è parte integrante. Tale azione si mostra ancora più significativa se si pensa alla possibilità di poter eseguire interventi domiciliari, in affiancamento alle USCA, per la gestione della disabilità a lungo termine – settore in cui da tempo i Neurologi del Territorio sono impegnati in prima linea.

La mia speranza è che questa personale iniziativa possa estendersi ad altre regioni ed avere un seguito favorevole, sì da valorizzare appieno una figura – quale quella da noi rappresentata – che va assumendo rilevanza sempre maggiore nell'ambito della gestione della cronicità delle patologie neurologiche.



ASSE INTESTINO-CERVELLO: IMPLICAZIONI DEL MICROBIOTA INTESTINALE NELLA PATOGENESI DELL'EMICRANIA

Gerardo Nardone

Cattedra di Gastroenterologia, Direttore UOC di Gastroenterologia ed Epatologia, Università degli Studi di Napoli Federico II

INTRODUZIONE

Sono sempre più numerosi i dati presenti in letteratura inerenti la stretta relazione tra intestino e sistema nervoso centrale - "asse intestino-cervello". L'asse è bidirezionale: il cervello regola la motilità e le funzioni sensoriali e secretive del tratto gastro-intestinale; fattori di provenienza intestinale, attraverso il sistema ipotalamico-ipofisario, modulano funzioni cognitive, comportamentali e nocicettive cerebrali [1,4]. Per questa stretta relazione l'intestino è considerato il "secondo cervello" dell'organismo. Un'alterazione dell'asse intestino-cervello è stata ipotizzata in diverse patologie neurologiche come la sclerosi multipla, l'Alzheimer, il Parkinson, disordini dell'umore, e l'emicrania [1,4]. Un ruolo chiave nell'asse bidirezionale intestino-cervello è svolto dal microbiota intestinale.

IL MICROBIOTA INTESTINALE

Il microbiota intestinale è costituito da miliardi di microrganismi vivi (batteri, miceti e virus) dislocati in una nicchia, la superficie epiteliale, del nostro organismo. Tuttavia, data la numerosità, potremmo paradossalmente asserire che l'organismo umano è una nicchia del mondo batterico; difatti, il rapporto tra cellule procariotiche di origine batterica e cellule eucariotiche di origine umana è di 9 a 1 ed il numero dei geni batterici è 250-300 volte maggiore dei geni umani [5].

Come si è generato e sviluppato questo mondo di microrganismi nell'uomo?

Si è sempre ritenuto che alla nascita l'intestino fosse sterile. Attuali evidenze, riportano un passaggio di batteri dall'intestino materno al feto, attraverso la placenta, già durante il periodo della gravidanza. Questo passaggio di batteri, condizionato dallo stile di vita della madre in termini di stress psico-fisico, uso di alcolici, fumo, vita sregolata etc, influenza lo sviluppo e la maturità del SNC e vi sono evidenze di come questa precoce colonizzazione batterica del feto possa condizionare la comparsa di patologie neurologiche - come l'autismo - nel corso della vita.

Alla nascita, dopo le prime ore di vita, inizia una lenta e progressiva colonizzazione batterica di tutto il tratto gastro-intestinale. Questo processo dipende essenzialmente da quattro fattori: modalità di espletamento del parto (naturale o cesareo), composizione della flora batterica vaginale della madre, igiene ambientale e tipo di alimentazione (latte materno o artificiale). La flora batterica è costituita prevalentemente da Bifidobatteri se il neonato è alimentato al seno e da una popolazione mista di Bifidobatteri, Bacteroidi ed Escherichia Coli se è nutrito con latte artificiale. Inizialmente, la flora batterica è costituita per l'85% da Bifidobatteri e per il 15% da Enterobatteri ed Enterococchi, ma già dopo il primo mese si arricchisce di germi aerobi e anaerobi facoltativi. A due anni dalla nascita la flora batterica intestinale è completa e costituita da una miscela di germi aerobi-anaerobi facoltativi con un rapporto di 1:1000.



Riconosciamo, più di mille specie batteriche diverse che colonizzano l'intestino e che variano qualitativamente e quantitativamente durante le varie fasi della vita secondo un equilibrio dinamico condizionato da fattori legati all'ospite e all'ambiente. Da un punto di vista tassonomico distinguiamo quattro principali divisioni batteriche: i Proteobatteri (*Escherichia coli*) e gli Actinobatteri (*Bifidobacterium*) che prevalgono nei primi giorni di vita; i Firmicutes e i Bacteroidetes presenti nelle fasi successive della vita adulta.

La presenza delle specie batteriche lungo l'epitelio gastrointestinale è controllata prevalentemente da quattro meccanismi: secrezione acida gastrica, peristalsi gastrointestinale, presenza di IgA secretorie dislocate lungo la superficie epiteliale della mucosa e continenza della valvola ileo-cecale [6]. Pertanto, la concentrazione batterica è bassa a livello gastrico (10^2 - 10^3 CFU/ml) mentre mostra un progressivo incremento numerico in senso cranio-caudale con la massima concentrazione a livello del colon (10^9 - 10^{12} CFU/ml), ove sono presenti germi anaerobi gram negativi ed in particolare Enterobatteri, Enterococchi e Clostridi (Fig. 1). La presenza di più fattori legati all'ospite e le influenze di fattori ambientali, come la dieta, fanno sì che ogni individuo ha una peculiare composizione della flora batterica intestinale così come avviene per le proprie impronte digitali.

L'importanza della flora batterica intestinale scaturisce dagli studi effettuati su modelli animali "germ-free", ovvero animali cresciuti in condizioni di sterilità ambientale. Gli animali cresciuti in assenza di una flora batterica presentano alterazioni strutturali, morfologiche e funzionali dell'epitelio intestinale (Fig. 2) con un invecchiamento precoce e una maggiore mortalità. Tuttavia, se l'intestino dell'animale germ-free viene colonizzato da un batterio buono, il

Bacteroidetes Thetaiotaomicron, si assiste a un recupero morfologico e funzionale intestinale e allo sviluppo del sistema nervoso enterico [7].

Il microbiota intestinale svolge quattro importanti funzioni: metabolica, trofico-protettiva, immuno-modulatoria e motoria, che qui di seguito verranno brevemente illustrate al fine di comprendere come il microbiota intestinale possa essere coinvolto nella patogenesi di patologie intestinali ma anche extra-intestinali.

Microbiota intestinale e funzione metabolica

La funzione intestinale consiste nella fermentazione di carboidrati complessi ingeriti con la dieta ma non assorbiti a livello intestinale e nella fermentazione del muco prodotto dalle cellule epiteliali che tappezzano il lume intestinale. Distinguiamo una fermentazione saccarolitica con produzione di acidi grassi a catena corta (acido butirrico, acetico, propionico e succinico) e una fermentazione proteolitica con formazione di acido fenolico e polifenoli (Fig. 3). Questi prodotti mediano importanti funzioni a livello sistemico e a livello del SNC. Viceversa, in carenza di substrati metabolicamente vantaggiosi prevalgono i fenomeni putrefattivi con produzione di sostanze come tioli, indoli e ammonio che hanno proprietà tossiche topiche e sistemiche ed in specie a livello del SNC [7,8] (Fig. 3).

Microbiota intestinale e funzione trofica

Il microbiota intestinale svolge un importante ruolo nel controllo della proliferazione e differenziazione cellulare dell'epitelio e delle cellule immunitarie, contribuendo alla formazione della barriera mucosale intestinale che, in condizioni di benessere, impedisce il passaggio nella circolazione sistemica di



sostanze tossiche di provenienza ambientale. Un'alterazione della flora batterica intestinale danneggia la barriera intestinale riducendo la coesione tra le cellule "tight junction" e inducendo un aumento della permeabilità con passaggio a livello sistemico di macromolecole con potenziale immunogeno e di agenti tossici per l'organismo [7,9].

Microbiota intestinale e funzione immunomodulatoria

I batteri intestinali svolgono un ruolo essenziale nello sviluppo sia del sistema immune, inteso come immunità innata e acquisita, che del tessuto linfoide (definito GALT, Gut Associated Immune Tissue).

La regolazione del sistema immune avviene a livello del piccolo intestino e in linea generale possiamo distinguere i batteri in due categorie: quelli che esplicano un effetto protettivo, commensali, come i Bifidobatteri, Lactobacilli ed Eubatteri; quelli che inducono un effetto francamente offensivo, patogeni, come Pseudomonas, Proteus, Clostridium e Stafilococchi. La risposta immune mucosale è il risultato dell'equilibrio tra batteri commensali e patogeni; pertanto distinguiamo una risposta aggressiva Th-1 (patogeni intracellulari) e Th-17 (patogeni extracellulari) con liberazione di citochine pro-infiammatorie come IL-8, IL-12 e TNF-alfa, una risposta tollerante Th-2 correlata alle infezioni parassitarie con liberazione di citochine come IL-10, IL-4 e IL-13 e una risposta regolatoria (T-reg) [10,11].

Microbiota intestinale e funzione motoria

L'animale germ-free presenta un rallentato transito intestinale e una marcata distensione del cieco ma immediatamente dopo la colonizzazione batterica del tratto gastrointestinale si osserva una ripresa del tono del cieco e della motilità intestinale. È verosimile che i batteri intestinali, attraverso le

citochine rilasciate nel corso della risposta immune nei confronti degli antigeni alimentari e attraverso i prodotti generati dai processi fermentativi e putrefattivi, possano influenzare il trofismo dell'enteroglia, responsabile della contrazione della muscolatura intestinale. A supporto di tale meccanismo patogenetico è attualmente riconosciuto che circa il 20-25% dei pazienti con intestino irritabile, tipico disturbo motorio, riferiscono un episodio di enterite acuta nel passato [12].

Da un punto di vista clinico, accanto a franche alterazioni quantitative - "sovraccrescita batterica" - in cui osserviamo la presenza di concentrazione batteriche a livello dell'ileo > alla 10^6 CFU/ml, responsabili di un franco malassorbimento, vi sono alterazioni qualitative - "disbiosi"- caratterizzate dalla presenza di svariati sintomi come distensione addominale, meteorismo, flatulenza e alterazione dell'alvo.

Attualmente la ricerca scientifica, sia clinica che di base, è prevalentemente indirizzata a definire le implicazioni del microbiota intestinale nelle varie patologie sia intestinali che extra intestinali.

In sintesi, i principali meccanismi patogenetici attraverso cui un'alterazione del microbiota intestinale possa influenzare negativamente la funzione di vari organi e apparati extra intestinali sono: 1. flogosi cronica intestinale con attivazione di una risposta immune aggressiva (Th-1 Th-17) e il rilascio di citochine proinfiammatorie; 2. alterazione di processi fermentativi e putrefattivi con produzione di agenti tossici; 3. danno della barriera mucosale con incremento della permeabilità intestinale e il passaggio in circolo di batteri, macromolecole con azione immunitaria e prodotti tossici [13].



ASSE INTESTINO-CERVELLO: RUOLO DEL MICROBIOTA INTESTINALE

Il microbiota intestinale può giocare un ruolo chiave nell'asse intestino-cervello. Questo ruolo si esplica per via indiretta attraverso il rilascio di neurotrasmettitori, molecole infiammatorie e ormoni, e per via diretta attraverso la stimolazione delle terminazioni del nervo vago. Viceversa, il SNC può modulare il microbiota intestinale attraverso il sistema simpatico-parasimpatico e il rilascio di peptidi neuroendocrini [14]. (Fig. 4).

Condizioni di stress psico-fisico attivano l'asse ipotalamo-ipofisario e di conseguenza influenzano il rilascio di cortisolo e neuropeptidi, che possono alterare la composizione del microbiota intestinale e la permeabilità intestinale. Mediatori secreti come CGRP, la sostanza P il peptide intestinale vasoattivo e il neuropeptide Y esplicano un'azione antibatterica su una varietà di specie batteriche come *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, and *Lactobacillus acidophilus* [15].

Un'alterazione dell'asse intestino-cervello è stata ipotizzata in diverse patologie neurologiche come la sclerosi multipla, l'Alzheimer, il Parkinson, disordini dell'umore e l'emicrania [15].

Microbiota intestinale ed emicrania

L'emicrania, sindrome caratterizzata da crisi di cefalea della durata variabile tra le 4 e le 72 ore, associata a nausea e/o vomito, con una prevalenza stimata tra il 14-17% nelle donne e tra il 5-8% negli uomini, è stata riconosciuta nel 2018 dalla Global Burden of Disease (GBD) come la prima causa di disabilità tra gli individui di età inferiore ai 50 anni [16,17].

La patogenesi è verosimilmente multifattoriale e coinvolge fattori genetici (sono state identificate 13 varianti), ormonali (istamina, serotonina e diversi neuropeptidi e neurotrasmettitori) e ambientali [18].

L'emicrania si associa a una varietà di comorbidità quali patologie cardiovascolari, psichiatriche e broncopolmonari, dislipidemie, insonnia, disordini affettivi, fibromialgia, sinusite, etc. Studi recenti hanno evidenziato che l'emicrania è riferita più frequentemente rispetto alla popolazione generale in soggetti con patologie intestinali come celiachia, colite ulcerosa, malattia di Crohn, sindrome dell'intestino irritabile [19]. Queste patologie sono molto eterogenee tra di loro per suscettibilità genetica, meccanismi patogenetici e manifestazioni cliniche ma riconoscono come fattore comune un'alterazione della composizione del microbiota intestinale.

Il microbiota intestinale può essere implicato nella patogenesi dell'emicrania attraverso vari meccanismi che includono trasmissione serotoninergica, reattività corticale e sensibilità nocicettiva [15].

Un'alterazione del microbiota influenza la formazione e l'assorbimento di metaboliti del triptofano, la funzione delle cellule enteroendocrine con incremento di peptidi intestinali come il CGRP e decremento della 5-idrositriptamina, (IL-10) [18].

Pazienti con emicrania presentano a livello cerebrale bassi livelli di serotonina e un'elevata concentrazione di istamina. Questa è una delle ragioni per cui i triptani, molecole molto simili alla serotonina, che riducono l'infiammazione e il dolore a livello cerebrale, vengono utilizzate a scopo terapeutico.

Negli animali germ-free rispetto ai ceppi wild-type con flora intestinale normale, i livelli cerebrali di triptofano, tirosina e glutammina sono bassi e le concentrazioni sieriche e a livello dell'ippocampo di 5-HT and 5-Idrossi-indolacetico sono aumentate. Dopo la colonizzazione batterica si osserva una normalizzazione dei parametri alterati [20,21]. Un'alterazione del microbiota intestinale produce, come specificato precedentemente,



una flogosi locale con rilascio di citochine infiammatorie (IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN e TNF- α ,) che sensibilizzano le terminazioni nervose afferenti e sono responsabili della percezione del dolore intestinale [15,18]. La flogosi locale e il danno epiteliale intestinale determinano un'alterata permeabilità intestinale con passaggio di batteri, prodotti di derivazione batterica, citochine infiammatorie e macromolecole nella circolazione sistemica. A livello del SNC le citochine infiammatorie (IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN e TNF- α ,) modulano la risposta vasodilatatoria dei vasi durali, la risposta nocicettiva dei gangli trigeminali e il trofismo delle cellule dendritiche; pertanto risultano essere coinvolte nell'insorgenza del dolore emicranico e nella ricorrenza delle crisi cefalagiche [14,15].

Altra importante funzione del microbiota implicata nella patogenesi della cefalea è la produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA), che sono dotati di proprietà neuroprotettive per il SNC. Ad esempio, il butirrato di sodio stimola la proliferazione e la differenziazione cellulare nel giro dentato e migliora l'espressione del fattore neurotrofico derivato dal cervello e dalla glia. Il butirrato mostra anche un effetto antinfiammatorio nel cervello sopprimendo la sintesi di TNF- α , indotta dall'endotossina lipopolisaccaridica (LPS) [22].

Dieta, stile di vita ed emicrania

A supporto delle evidenze patogenetiche riportate, è stato suggerito che l'emicrania possa migliorare in seguito alla perdita di peso e a un approccio dietetico. Difatti, è ben noto, che entrambe queste strategie influenzano la composizione del microbiota intestinale e quindi l'asse intestino-cervello [23-25].

I pazienti obesi, che notoriamente presentano un'alterazione del microbioma intestinale, riferiscono con una maggiore frequenza crisi emicraniche episodiche o croniche [23].

Inoltre, nei soggetti obesi è stato descritto un aumento dei livelli sierici del neuropeptide CGRP simile a quello riportato nei soggetti con emicrania [26]. Viceversa, una riduzione di peso nel soggetto obeso si associa a una riduzione della frequenza, intensità e durata degli attacchi di emicrania sia negli adulti che negli adolescenti [27].

E' riportato che le crisi cefaliche possono essere slatentizzate dai pasti. E' molto importante in tal senso il consumo di carboidrati in quanto questi sono fermentati dal microbiota intestinale. Vi sono segnalazioni che una dieta chetogenica, già utilizzata nel trattamento delle epilessie, possa essere utile in questi soggetti. La dieta chetogenica consiste nella drastica riduzione dell'introito di carboidrati che vengono sostituiti da proteine e soprattutto da grassi. La drastica riduzione di carboidrati (30-50 gr die) fa sì che le cellule, ad eccezione di quelle nervose, utilizzino i grassi come fonte energetica producendo corpi chetonici che sono utilizzati con effetti benefici nutritivi dal cervello.

Effetti benefici sono inoltre riportati in seguito alla somministrazione di probiotici (microrganismi vivi con effetto benefico) e prebiotici (fattori nutritivi per i microrganismi benefici).

In un gruppo di volontari sani, la somministrazione di latte fermentato con probiotici (*Bifidobacterium animalis subsp Lactis*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus bulgaricus*, e *Lactococcus lactis subsp Lactis*) influenzava positivamente la sfera affettiva e la rete funzionale viscerosensoriale valutata mediante Risonanza magnetica funzionale [28].

E' riportato che il trattamento con probiotici *Pediococcus acidilactici*, aumenti il numero di neuroni CGRP-immunoreattivi nei gangli del plesso sottomucoso dell'intestino tenue [29], anche se questo positivo effetto non è stato



confermato dal trattamento con *Saccharomyces boulardii* [30].

Sebbene non sia tuttora possibile stabilire una corretta strategia dietetico-alimentare, un corretto approccio per prevenire le crisi cefaliche comprende un appropriato consumo di fibre, un ridotto apporto di carboidrati, una supplementazione di vitamina D, acidi grassi Omega 3 e probiotici.

CONCLUSIONI

E' sempre più evidente una stretta relazione tra intestino e sistema nervoso centrale "asse intestino-cervello": il cervello regola la motilità e le funzioni sensoriali e secretive del tratto gastro-intestinale e fattori di provenienza intestinale modulano funzioni cognitive, comportamentali e nocicettive del SNC. Nell'ambito di questo asse funzionale

intestino-cervello, il microbiota intestinale svolge un ruolo chiave attraverso la secrezione e il rilascio di citochine infiammatorie, neuropeptidi, ormoni e metaboliti tossici.

Non ci sono sufficienti dati per affermare che il microbiota intestinale possa avere un'influenza significativa nella patogenesi dell'emicrania; tuttavia, vi sono sufficienti evidenze affinché questa ipotesi possa rappresentare un interessante argomento per ricerche future.

Attualmente, è possibile supporre che una correzione dello stile di vita con normalizzazione del peso corporeo e delle abitudini alimentari, per gli effetti benefici sul microbiota intestinale, possano influenzare il decorso dell'emicrania e rappresentare una valida strategia terapeutica per prevenire le crisi cefaliche.

BIBLIOGRAFIA

1. Festi D, Schiumerini R, Birtolo C, Marzi L, Montrone L, Scaioli E, Di Biase AR, Colecchia A. Gut microbiota and its pathophysiology in disease paradigms. *Dig Dis*. 2011;29(6):518-524.
2. Goto Y, Kiyono H. Epithelial barrier: an interface for the cross-communication between gut flora and immune system. *Immunol Rev*. 2012;245(1):147-163.
3. Hakansson A, Molin G. Gut microbiota and inflammation. *Nutrients*. 2011;3(6):637-82.
4. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*. 2012;148(6):1258-1270.
5. Ashida H, Ogawa M, Kim M, Mimuro H, Sasakawa C. Bacteria and host interaction in the gut epithelial barrier. *Nat Chem Biol*. 2011;8(1):36-45.
6. Kelly D, Mulder IE. Gut microbiota and GI health and disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53 Suppl 2:S32-34.
7. Compare D, Coccoli P, Rocco A, Nardone OM, De Maria S, Carteni M, Nardone G. Gut--liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012 Jun;22(6):471-6.
8. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012;336(6086):1262-1267.
9. Krajmalnik-Brown R, Ilhan ZE, Kang DW, DiBaise JK. Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(2):201-214.
10. Chinen T, Rudensky AY. The effects of commensal microbiota on immune cell subsets and inflammatory responses. *Immunol Rev*. 2012;245(1):45-55.



11. Loreau M, Naeem S, Inchausti P, Bengtsson J, Grime JP, Hector A, Hooper DU, Huston MA, Raffaelli D, Schmid B, Tilman D, Wardle DA. Biodiversity and ecosystem functioning: current knowledge and future challenges. *Science*. 2001;294(5543):804-808.
12. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, Cremon C, Di Nardo G, De Giorgio R, Corinaldesi R. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2560-2568.
13. Chen Z, O'Shea JJ. Th17 cells: a new fate for differentiating helper T cells. *Immunol Res*. 2008;41(2):87-102.
14. Cámara-Lemarroy CR, Rodríguez-Gutiérrez R, Monreal-Robles R, Marfil-Rivera A. Gastrointestinal disorders associated with migraine: A comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(36):8149-60.
15. Arzani M, Jahromi SR, Ghorbani Z, Vahabizad F, Martelletti P, Ghaemi A, Sacco S, Togha M; School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS). Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review. *J Headache Pain*. 2020;21(1):15.
16. Valade D. Chronic migraine. *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169:419-426.
17. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, Lipton RB. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 2010;30:599-609.
18. Mittal R, Debs LH, Patel AP, Nguyen D, Patel K, O'Connor G, Grati M, Mittal J, Yan D, Eshraghi AA, Deo SK, Daunert S, Liu XZ. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. *J Cell Physiol*. 2017;232(9):2359-2372.
19. Aamodt AH, Stovner LJ, Hagen K, Zwart JA. Comorbidity of headache and gastrointestinal complaints. The Head-HUNT Study. *Cephalalgia*. 2008; 28: 144-151.
20. Matsumoto M, Kibe R, Ooga T, Aiba Y, Sawaki E, Koga Y, Benno Y. Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota: a pilot study. *Front Syst Neurosci* 2013;7:9.
21. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*. 2013;18:666-673.
22. Noble EE, Hsu TM, Kanoski SE. Gut to Brain Dysbiosis: Mechanisms Linking Western Diet Consumption, the Microbiome, and Cognitive Impairment. *Front Behav Neurosci*. 2017;11:9.
23. Huang Q, Yu H, Zhang N, Guo B, Feng C, Wang S, Liang X. Body Mass Index and Primary Headache: A Hospital-Based Study in China. *Biomed Res Int*. 2019;2019:4630490.
24. Abbasi M, Noori-Zadeh A, Seidkhani-Nahal A, Kaffashian M, Bakhtiyari S, Panahi S. Leptin, adiponectin, and resistin blood adipokine levels in migraineurs: Systematic reviews and meta-analyses. *Cephalalgia*. 2019 Jul;39(8):1010-1021.
25. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(31):11070-11075.
26. Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Degan D, Tiseo C, Carolei A, Sacco S. Migraine and body mass index categories: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Headache Pain*. 2015;16:27.
27. Bond DS, Roth J, Nash JM, Wing RR. Migraine and obesity: epidemiology, possible mechanisms and the potential role of weight loss treatment. *Obes Rev*. 2011;12(5):e362-71.
28. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, Guyonnet D, Legrain-Raspaud S, Trotin B, Naliboff B, Mayer EA. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013; 144: 1394-1401.



29. di Giancamillo A, Vitari F, Bosi G, Savoini G, Domeneghini C. The chemical code of porcine enteric neurons and the number of enteric glial cells are altered by dietary probiotics. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: e271-e278.
30. Kamm K, Hoppe S, Breves G, Schröder B, Schemann M. Effects of the probiotic yeast *Saccharomyces boulardii* on the neurochemistry of myenteric neurones in pig jejunum. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16: 53-60.



LA SCLEROSI MULTIPLA E L'INTESTINO

Maria Cristina Lerza*, Maria Grazia Gargiulo*, Alfonso Busillo*, Maria Rosaria Somma*, Domenico Cassano*, Vincenzo Pizza**, Vincenzo Busillo***

* U.O. Neurologia, Centro Sclerosi Multipla, P.O. Maria SS. Addolorata, Eboli, ASL Salerno

** U.O. Neurofisiopatologia, P.O. San Luca, Vallo della Lucania, ASL Salerno

*** Distretto N. 60, Nocera Inferiore, ASL Salerno

Introduzione

La barriera intestinale rappresenta una unità funzionale organizzata in più strati (fig.1), la cui funzione è quella di conservare una regolare permeabilità dell'intestino impedendo il passaggio di sostanze da questo al sangue al fine di non attivare una risposta immunitaria anomala. Tale barriera riconosce i microorganismi che convivono con l'organismo e li distingue dai patogeni salvaguardando una regolare risposta immunitaria (1). Diverse patologie come la malattia infiammatoria intestinale, malattia da trapianto contro ospite e celiachia sono caratterizzate da una compromissione della barriera intestinale (2-3-4). Una delle principali cause di aumento della permeabilità della barriera intestinale (9) è l'infiammazione ove citochine infiammatorie (interferoni, interleuchina (IL) -17, fattore di necrosi

tumorale alfa (TNF α), lo stress ossidativo calcio-dipendente, alterano le molecole presenti nelle tight junction delle cellule endoteliali ed inducono una maggiore permeabilità intestinale (10-11)

La barriera ematoencefalica che ha la funzione di proteggere il tessuto cerebrale dagli elementi nocivi presenti nel sangue è un'unità anatomico-funzionale che presenta parecchie analogie con la barriera intestinale. In particolare molte molecole presenti nelle tight junction delle cellule endoteliali della barriera emato-encefalica (occludina, claudine e zona occludens-1) sono identiche a quelle nei tessuti intestinali (6). Le alterazioni della barriera emato-encefalica, caratteristiche della sclerosi multipla, inducono migrazione delle cellule infiammatorie attivate nel cervello da cui demielinizzazione, perdita assonale e altri danni ai tessuti (5-6).



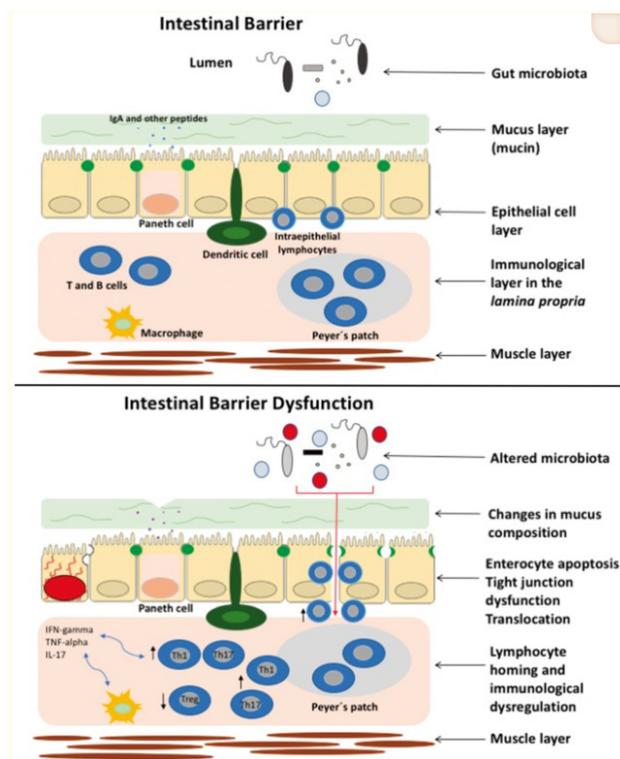


Fig. 1 (9)

Barriera intestinale, microbioma e neuroinfiammazione

L'interazione fra microbioma e barriera intestinale è di fondamentale importanza per l'integrità e l'omeostasi della stessa le cui alterazioni favorirebbero la neuroinfiammazione.

A tal proposito diversi studi hanno evidenziato che nei pazienti con sclerosi multipla sono riscontrabili alterazioni nel microbioma intestinale rafforzando il concetto di asse intestino-cervello-microbioma ed alla cui base potrebbero esserci disordini immunologici inerenti le citochine, interferone o le cellule proinfiammatorie intestinali (TH17) (20-21).

Un microbioma alterato porta anche a cambiamenti in alcuni prodotti associati ai batteri noti per influenzare l'omeostasi

intestinale e le risposte neuroimmuni come gli acidi grassi a catena corta (SCFA - butirrati, propionati e acetati), prodotti dalla fermentazione anaerobica batterica di carboidrati alimentari e fibre alimentari e deputati al trasporto di sodio a livello delle cellule epiteliali intestinali, all'inibizione dell'istone deacetilasi, responsabile dell'apoptosi cellulare (24), alla proliferazione delle cellule T e la produzione di citochine nell'intestino. Nei modelli EAE, la somministrazione di SCFA ha portato a un miglioramento della gravità della malattia in associazione con una riduzione delle cellule Th1 e un aumento delle Treg (27). Fig.2

Un elemento immunopatogeno comune fra SM e microbiota intestinale potrebbe essere legato a meccanismi di mimetismo molecolare ove



linfociti autoreattivi specifici potrebbero essere attivati in modo incrociato da antigeni presenti in microorganismi del microbiota come

Bacteroides spp ed *Enterococcus faecalis* e la mielina. (29)

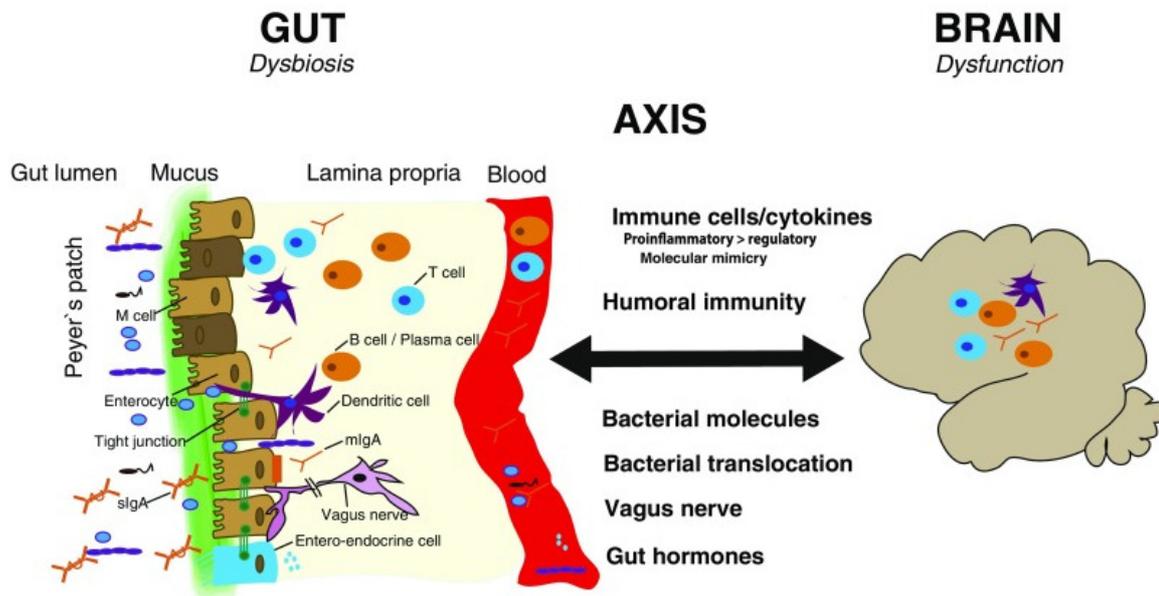


Fig.2
 L'interfaccia della mucosa intestinale è una zona di intensa interazione tra il microbiota intestinale nello spazio luminale e le cellule immunitarie situate nella lamina propria e arricchita di follicoli linfoidi, le placche di Peyer. Meccanismi putativi mediante i quali la disbiosi nell'intestino può influenzare l'infiammazione del sistema nervoso centrale nei pazienti con SM attraversano le cellule immunitarie attraverso uno squilibrio di citochine pro e antinfiammatorie. Altre vie di comunicazione comprendono l'immunità umorale, le molecole batteriche (acidi grassi, ecc.), La traslocazione batterica diretta che porta all'attivazione del sistema immunitario innato, e comunicazione diretta attraverso il nervo vago o il rilascio di ormoni intestinali (ad es. 5-idrossitriptamina). mIgA = IgA monomero; sIgA = IgA secretoria (19)

Alterazione della barriera intestinale e malattie demielinizzanti

Varie malattie gastrointestinali che sono caratterizzate da alterazioni della barriera intestinale sono frequentemente in comorbilità con malattie demielinizzanti. In particolare, la IBD (inflammatory bowel disease) condivide con la sclerosi multipla comuni aspetti epidemiologici, genetici ed immunologici (12) e più specificamente una maggiore incidenza di IBD tra i pazienti con SM e di SM tra i pazienti con IBD (13). Sia i pazienti con IBD

che quelli con SM sembrano avere un rischio aumentato del 50% di comorbilità con SM o IBD, rispettivamente, senza alcuna differenza tra la malattia di Crohn e la colite ulcerosa. Nei pazienti con IBD è presente un aumento di 3 volte delle lesioni iperintense della sostanza bianca nelle risonanze magnetiche, una riduzione del volume della materia grigia e una ridotta diffusività assiale nei principali tratti della sostanza bianca (14-15). Le lesioni della sostanza bianca nella IBD possono essere di varia natura (ischemica, vasculitica) ma è

indicativo il riscontro di demielinizzazione in oltre il 70% rispetto al 30% nei controlli per età e per sesso (16).

Tali elementi potrebbero evidenziare un collegamento fra barriera intestinale e la demielinizzazione del SNC non solo in rapporto con il microbioma intestinale commensale ma anche con l'integrità della barriera stessa.

È stato osservato che il test di permeabilità al lattulosio / mannitolo è anormale in una larga percentuale dei pazienti SM pur non rilevando alcuna associazione tra alterazioni della permeabilità e carico della lesione alla RM del cervello (30). Analoghi riscontri sono stati evidenziati anche nei modelli sperimentali di EAE (Encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE), modello animale di sclerosi multipla) ove si è osservata alterata permeabilità intestinale, ridotto spessore della sottomucosa e alterazioni delle tight junction nelle cellule epiteliali intestinali in rapporto alla gravità EAE.

Le alterazioni dei meccanismi omeostatici intestinali nella sclerosi multipla potrebbero avere, come conseguenza, un aumento della traslocazione batterica attraverso una barriera intestinale compromessa.

Infine, anche l'uso di terapie modificanti la malattia orale e / o di farmaci sintomatici nella sclerosi multipla costituisce una preoccupazione, poiché la barriera intestinale è essenziale per l'assorbimento dei farmaci (33).

Disease Modifying Treatments e barriera intestinale

I DMTs normalmente utilizzati nella SM possono modificare il microbioma ma non sappiamo con esattezza se i loro possibili effetti sulla barriera intestinale possono contribuire all'efficacia terapeutica (34) (fig.4)

Gli interferoni

Esistono prove che suggeriscono che gli interferoni endogeni potrebbero influenzare la barriera intestinale. Gli interferoni di tipo I, inclusi IFN α e IFN β , sono parte integrante della risposta immunitaria dell'ospite innato al microbiota intestinale e modulano le interazioni bilaterali tra cellule epiteliali e flora commensale (35). Essi agirebbero stabilizzando le barriere biologiche (barriera intestinale, BEE) agendo sulle tight junction delle cellule endoteliali, inibendo la continua proliferazione dell'epitelio intestinale e aumentando la quota di Treg intestinali. Altresì il microbiota intestinale stimola la produzione di IFN β a livello dendritico (36).

Glatiramer acetato

Vari studi hanno dimostrato che il glatiramer acetato riduce la lesione del colon nei modelli animali di colite, attraverso la riduzione della segnalazione del TNF α , l'elevazione delle cellule T regolatorie e l'aumento dei mediatori antinfiammatori come IL-10 e TGF β . Il GA induce anche una modificazione del microbiota con variazioni quantitative di Bacteroidaceae, Faecalibacterium, Ruminococcus, Lactobacillaceae, Clostridium e altri Clostridiales (34).

Natalizumab

Il natalizumab blocca le integrine, glicoproteine implicate nel processo immunoinfiammatorio nelle IBD per la loro azione di reclutamento dei linfociti T nel sito della flogosi (37), potendo modulare la risposta infiammatoria in questa zona nella sclerosi multipla. Nei modelli di EAE di topo si osserva un aumento di cellule proinfiammatorie Th17 e riduzione di Treg nell'intestino. Le integrine promuovono la differenziazione delle cellule Th17 acutizzare la EAE (38). Nei pazienti con sclerosi multipla, il trattamento con natalizumab riduce le popolazioni di integrina α -4-positivi Th1,



Th17 e Tregs in modo differenziato ipotizzando l'intestino quale serbatoio e sito di attivazione per Th17 ed altre cellule T

È possibile che le proprietà terapeutiche di natalizumab nella sclerosi multipla possano dipendere, almeno in parte, da questi effetti intestinali sulle integrine e sulla circolazione di linfociti, oltre a quelli osservati nella barriera emato-encefalica. L'intestino potrebbe fungere da punto di controllo, un serbatoio e un sito di attivazione per Th17 e altre cellule T, un processo regolato in parte dalle integrine intestinali. Natalizumab e il suo blocco non selettivo dell'integrina potrebbero portare a cambiamenti nel modo in cui i linfociti interagiscono con il tessuto intestinale (39).

Fingolimod

Un altro farmaco che agisce attraverso la regolazione del traffico di leucociti è il fingolimod, un antagonista funzionale del recettore 1-fosfato di sfingosina (S1P). I recettori S1P1 sono altamente espressi sulle membrane dei linfociti e sono fondamentali per l'uscita delle cellule T e B dagli organi linfoidi secondari. S1P può influenzare la barriera intestinale modulando le proteine delle tight junction delle cellule endoteliali in particolare in condizioni infiammatorie (40). Fingolimod può anche influenzare direttamente il microbiota. Sia la sfingosina che il fingolimod inibiscono la crescita di *C. perfringens* e la produzione di endotossina in vitro, suggerendo una proprietà antibatterica intrinseca.

Dimetilfumarato

Il dimetilfumarato (DMF) è derivato dal semplice acido fumarico e agisce come immunomodulatore promuovendo l'apoptosi delle cellule T, passando a una risposta Th2 e agendo da antiossidante. Esistono prove limitate ma interessanti che suggeriscono che

la DMF potrebbe influire positivamente sia sulla barriera intestinale che sul microbiota intestinale.

DMF allevia la colite indotta sperimentalmente riducendo la risposta Th1 nei modelli murini e proteggendo le cellule epiteliali intestinali umane dalle alterazioni della barriera ossidativa preservando la zona occludens-1 e l'espressione dell'occludina in vitro (41). DMF preserva anche la morfologia della mucosa intestinale dopo l'esposizione alle micotossine, diminuisce la permeabilità intestinale rafforzando le tight junction e presenta proprietà antimuffa e antibatteriche. Altresì, DMF ha anche portato ad una maggiore diversità del microbioma, con una maggiore abbondanza di batteri che producono SCFA (42).

Alemtuzumab

Alemtuzumab è un anticorpo anti-CD52 che provoca contrazione rilevante dei linfociti. Nonostante il suo meccanismo d'azione specifico, ci sono prove che suggeriscono che ha effetti dannosi sull'integrità della barriera intestinale aumentandone la permeabilità per alterazioni ultrastrutturali delle tight junction (43) e potrebbe alterare il microbioma intestinale.

Teriflunomide

La teriflunomide inibisce in modo selettivo e reversibile la diidroorotato deidrogenasi, portando a una riduzione del numero di linfociti attivati che entrano nel sistema nervoso centrale. Tale sostanza potrebbe alterare il microbioma e la risposta dell'ospite ai patogeni enterali. Il trattamento delle cellule epiteliali intestinali suine con teriflunomide ha portato a una ridotta capacità di combattere le infezioni batteriche attraverso la soppressione della segnalazione STAT-6 (Yi et al., 2016).



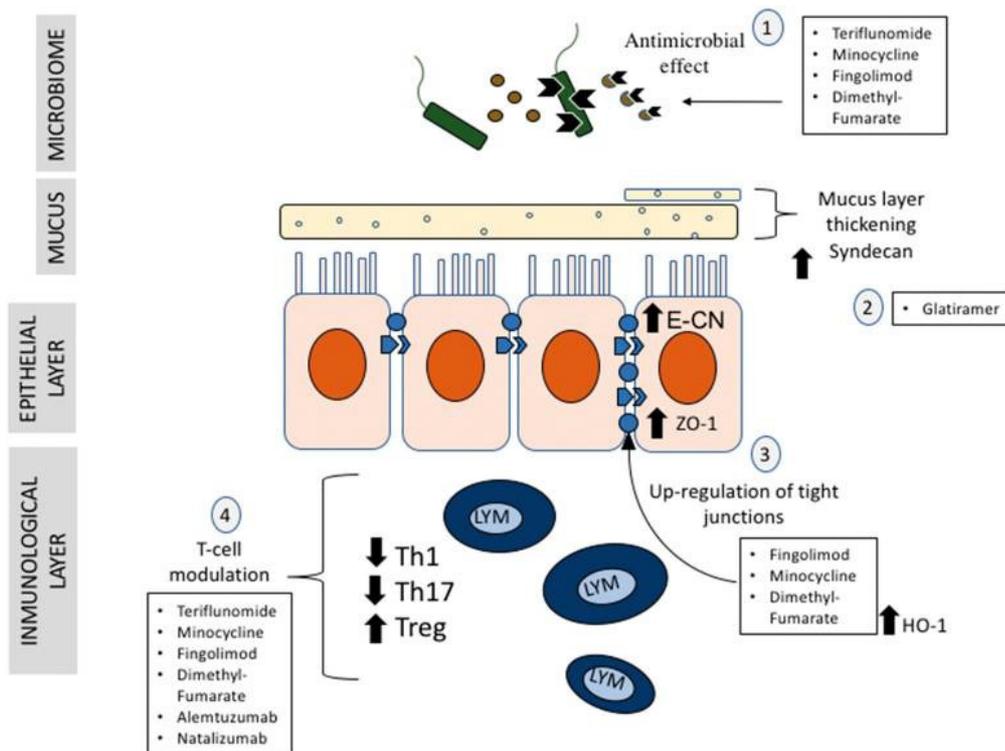


fig. 4 Diverse terapie modificanti la malattia nell'uso clinico possono modulare vantaggiosamente la funzione di barriera intestinale attraverso una varietà di meccanismi. (9)

Eventuali terapie per le alterazioni di barriera intestinale

Esistono poche strategie terapeutiche per le alterazioni della barriera intestinale e sono indirizzate verso diversi elementi della stessa:

- tight junction delle cellule endoteliali acetato di larazotide, ottapeptide sintetico sviluppato per la celiachia in grado di ridurre la permeabilità intestinale agendo sulla zonulina e actina (45)
- arricchimento dello strato di muco intestinale lecitine, in particolare fosfatidilcolina (46), cellule staminali (terapie in studio per la IBD) (47)

- omeostasi immunitaria Vit. D: protezione della permeabilità intestinale, riduzione di apoptosi cellulare, azione sulle tight junction (48)
- probiotici stabilizzazione della barriera, trapianto di microbiota fecale, modulazione della risposta immunitaria nel modello EAE di topo
- acidi grassi a catena corta (SCFA) protezione delle tight junction, azione sulla mucina con miglioramento mucoprotettivo sulle cellule epiteliali intestinali (49)

Conclusione



La barriera intestinale è la superficie fisica e funzionale di interazione tra il microbioma luminale e l'organismo ed è anche responsabile del controllo di molteplici processi biochimici e della regolazione immunitaria della mucosa. Tutto ciò influenza in maniera diretta la microglia e la neuroinfiammazione.

Senza alcun dubbio studi futuri dovranno prendere in considerazione il microbioma, la barriera intestinale e i cambiamenti neuroimmunologici a valle per adattarli a loro in un unico modello integrativo.

Bibliografia

1. Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Gerardi V, Lopetuso L, & Gasbarrini A (2012) The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. *Journal of clinical gastroenterology* 46 Suppl: S12-17
2. Choi W, Yeruva S, Turner JR. Contributions of intestinal epithelial barriers to health and disease. *Exp Cell Res* 2017; 358: 71–7.
3. Martini E, Krug SM, Siegmund B, Neurath MF, Becker C. Mend your fences: the epithelial barrier and its relationship with mucosal immunity in inflammatory bowel disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017; 4: 33–46
4. Schumann M, Siegmund B, Schulzke JD, Fromm M. Celiac disease: role of the epithelial barrier. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017; 3: 150–62
5. Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Macías-Islas MÁ, Flores-Alvarado LJ, Mireles-Ramírez MA, González-Renovato ED., et al. Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis. *Arch Med Res* 2014; 45: 687–97
6. Kamphuis WW, Derada Troletti C, Reijerkerk A, Romero IA, de Vries HE. The blood-brain barrier in multiple sclerosis: microRNAs as key regulators. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2015; 14: 157–67
7. Reinhold AK, Rittner HL. Barrier function in the peripheral and central nervous system—a review. *Pflugers Arch* 2017; 469: 123–34
8. Lopetuso LR, et al. (2016) Gut Microbiota: A Key Modulator of Intestinal Healing in Inflammatory Bowel Disease. *Digestive diseases* 34(3):202-209
9. The intestinal barrier in multiple sclerosis: implications for pathophysiology and therapeutics Carlos R Camara-Lemarroy et al. *Brain*. 2018 Jul; 141(7)
10. Reynolds JM, Martinez GJ, Nallaparaju KC, Chang SH, Wang YH, Dong C. Cutting edge: regulation of intestinal inflammation and barrier function by IL-17C. *J Immunol* 2012; 189: 4226–30
11. Gangwar R, Meena AS, Shukla PK, Nagaraja AS, Dorniak PL, Pallikuth S., et al. Calcium-mediated oxidative stress: a common mechanism in tight junction disruption by different types of cellular stress. *Biochem J* 2017; 474: 731–4
12. Barcellos LF, Kamdar BB, Ramsay PP, DeLoa C, Lincoln RR, Caillier S., et al. Clustering of autoimmune diseases in families with a high-risk for multiple sclerosis: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 924–31



13. Kosmidou M, Katsanos AH, Katsanos KH, Kyritsis AP, Tsivgoulis G, Christodoulou D., et al. Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2017; 264: 254–9
14. Geissler A, Andus T, Roth M, Kullmann F, Caesar I, Held P., et al. Focal white-matter lesions in brain of patients with inflammatory bowel disease. *Lancet* 1995; 345: 897–8
15. Zikou AK, Kosmidou M, Astrakas LG, Tzarouchi LC, Tsianos E, Argyropoulou MI. Brain involvement in patients with inflammatory bowel disease: a voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Eur Radiol* 2014; 24: 2499–506
16. Chen M, Lee G, Kwong LN, Lamont S, Chaves C. Cerebral white matter lesions in patients with Crohn's disease. *J Neuroimaging* 2012; 22: 38–41
17. Cantarel BL, Waubant E, Chehoud C, Kuczynski J, DeSantis TZ, Warrington J., et al. Gut microbiota in multiple sclerosis: possible influence of immunomodulators. *J Investig Med* 2015; 63: 729–34
18. Tremlett H, Fadrosch DW, Faruqi AA, Zhu F, Hart J, Roalstad S., et al. Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: a case-control study. *Eur J Neurol* 2016a; 23: 1308–21
19. Pröbstel AK, Baranzini SE. The role of the gut microbiome in multiple sclerosis risk and progression: towards characterization of the “MS Microbiome”. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 126–34
20. Cosorich I, Dalla-Costa G, Sorini C, Ferrarese R, Messina MJ, Dolpady J., et al. High frequency of intestinal TH17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Sci Adv* 2017; 3: e1700492
21. Wekerle H. Brain autoimmunity and intestinal microbiota: 100 trillion game changers. *Trends Immunol* 2017; 38: 483–97
22. Colpitts SL, Kasper LH. Influence of the gut microbiome on autoimmunity in the central nervous system. *J Immunol* 2017; 198: 596–604
23. Mangalam A, Shahi SK, Luckey D, Karau M, Marietta E, Luo N., et al. Human gut-derived commensal bacteria suppress CNS inflammatory and demyelinating disease. *Cell Rep* 2017; 20: 1269–77
24. Kiela PR, Ghishan FK. Physiology of intestinal absorption and secretion. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30: 145–59.
25. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E., et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015; 18: 965–77
26. Marinelli, et al. Identification of the novel role of butyrate as AhR ligand in human intestinal epithelial cells - *Sci Rep.* 2019; 9: 643 -Published online 2019 Jan 24. doi: [10.1038/s41598-018-37019-2](https://doi.org/10.1038/s41598-018-37019-2)
27. Mizuno M, Noto D, Kaga N, Chiba A, Miyake S. The dual role of short fatty acid chains in the pathogenesis of autoimmune disease models. *PLoS One* 2017; 12: e0173032
28. Wan Saudi WS, Sjöblom M. Short-chain fatty acids augment rat duodenal mucosal barrier function. *Exp Physiol* 2017; 102: 791–803
29. Westall FC. Molecular mimicry revisited: gut bacteria and multiple sclerosis. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2099–104



30. Buscarinu MC, Cerasoli B, Annibali V, Policano C, Lionetto L, Capi M., et al. Altered intestinal permeability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler* 2017; 23: 442–6
31. König J, Wells J, Cani PD, García-Ródenas CL, MacDonald T, Mercenier A, Whyte J., et al. Human intestinal barrier function in health and disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 7: e196
32. Teixeira B, Bittencourt VC, Ferreira TB, Kasahara TM, Barros PO, Alvarenga R., et al. Low sensitivity to glucocorticoid inhibition of in vitro Th17-related cytokine production in multiple sclerosis patients is related to elevated plasma lipopolysaccharide levels. *Clin Immunol* 2013; 148: 209–18
33. Sánchez-Navarro M, Garcia J, Giralt E, Teixidó M. Using peptides to increase transport across the intestinal barrier. *Adv Drug Deliv Rev* 2016; 106: 355–66
34. Cantarel BL, Waubant E, Chehoud C, Kuczynski J, DeSantis TZ, Warrington J., et al. Gut microbiota in multiple sclerosis: possible influence of immunomodulators. *J Investig Med* 2015; 63: 729–34
35. Giles EM, Stagg AJ. Type 1 interferon in the human intestine-A co-ordinator of the immune response to the microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 524–33
36. Nakahashi-Oda C, Udayanga KG, Nakamura Y, Nakazawa Y, Totsuka N, Miki H., et al. Apoptotic epithelial cells control the abundance of Treg cells at barrier surfaces. *Nat Immunol* 2016; 17: 441–50
37. Fiorino G, Correale C, Fries W, Repici A, Malesci A, Danese S. Leukocyte traffic control: a novel therapeutic strategy for inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 567–72.
38. Acharya M, Mukhopadhyay S, Païdassi H, Jamil T, Chow C, Kissler S., et al. α v Integrin expression by DCs is required for Th17 cell differentiation and development of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *J Clin Invest* 2010; 120: 4445–52
39. Kimura K, Nakamura M, Sato W, Okamoto T, Araki M, Lin Y., et al. Disrupted balance of T cells under natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e210
40. Dong J, Wang H, Zhao J, Sun J, Zhang T, Zuo L., et al. SEW2871 protects from experimental colitis through reduced epithelial cell apoptosis and improved barrier function in interleukin-10 gene-deficient mice. *Immunol Res* 2015; 61: 303–11.
41. Li H, Sun J, Wang F, Ding G, Chen W, Fang R., et al. Sodium butyrate exerts neuroprotective effects by restoring the blood-brain barrier in traumatic brain injury mice. *Brain Res* 2016; 1642: 70–8
42. Rumah KR, Vartanian TK, Fischetti VA. Oral multiple sclerosis drugs inhibit the in vitro growth of epsilon toxin producing gut bacterium, clostridium perfringens. *Front Cell Infect Microbiol* 2017
43. Shen B, Yu H, Hao X, Qu L, Cai X, Li N. Impact of antimouse CD52 monoclonal antibody on graft's $\gamma\delta$ intraepithelial lymphocytes after orthotopic small bowel transplantation in mice. *Transplantation* 2013; 95: 663–70
44. Yi H, Jiang D, Zhang L, Xiong H, Han F, Wang Y. Developmental expression of STATs, nuclear factor- κ B and inflammatory genes in the jejunum of piglets during weaning. *Int Immunopharmacol* 2016; 36: 199–204



45. Leffler DA, Kelly CP, Abdallah HZ. A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1554–62
46. Stange EF. Improvement of a 'Leaky' intestinal barrier. *Dig Dis* 2017; 35: 21–4
47. Holmberg FEO, Pedersen J, Jørgensen P, Soendergaard C, Jensen KB, Nielsen OH. Intestinal barrier integrity and inflammatory bowel disease: stem cell-based approaches to regenerate the barrier. *J Tissue Eng Regen Med* 2018; 12: 923–35. 10.1002/term.2506
48. Dimitrov V, White JH. Vitamin D signaling in intestinal innate immunity and homeostasis. *Mol Cell Endocrinol* 2017; 453: 68–78
49. Haghikia A, Jörg S, Duscha A, Berg J, Manzel A, Waschbisch A., et al. Dietary fatty acids directly impact central nervous system autoimmunity via the small intestine. *Immunity* 2015;



DEPRESSIONE E MICROBIOTICA: STATO DELL'ARTE

Enrico Volpe

Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e di Medicina Preventiva, Università degli Studi della Campania" Luigi Vanvitelli".

Sono passati oltre due millenni da quando il padre della medicina occidentale **Ippocrate** evidenziò un nesso tra cervello ed apparato viscerale, rivoluzionando il concetto di medicina tradizionalmente associata con la teurgia e la filosofia. Egli sostenne la *teoria umorale*, espressa nel *De Natura hominis* del suo discepolo Polibo, secondo la quale il nostro corpo sarebbe governato da quattro umori: *sangue, bile gialla, bile nera, flegma*, che condurrebbero alla salute (crasi) nel caso in cui fossero in equilibrio, alla malattia (discrasia) nel caso opposto. Causa delle malattie in generale sarebbe potuto essere uno squilibrio intervenuto fra il corpo e l'ambiente esterno (condizioni climatiche, eccessi nel modo di vita e soprattutto alimentazione scorretta), che avrebbe potuto dare luogo a un ulteriore squilibrio dei fluidi organici all'interno del corpo, gli "umori" i quali, in tali occorrenze, si sarebbero trovati in quantità eccessiva o difettosa, oppure essere stati "crudi" o troppo "concocti" (il che equivale a non digeriti o trattenuti troppo a lungo nell'organismo). Egli intravide altresì un nesso di causalità tra l'alterazione della **bile nera** o **atrabile** (dal latino atra filis = nero fiele) generato dall'archetipo della terra e la **depressione** da cui il termine *melanconia* (da *mèlas cholè* ossia *bile nera*), termine tuttora usato per indicare un sintomo del disturbo depressivo. Ippocrate affermava inoltre che in una persona la prevalenza della bile nera sugli altri tre umori (sangue, bile gialla e flegma)

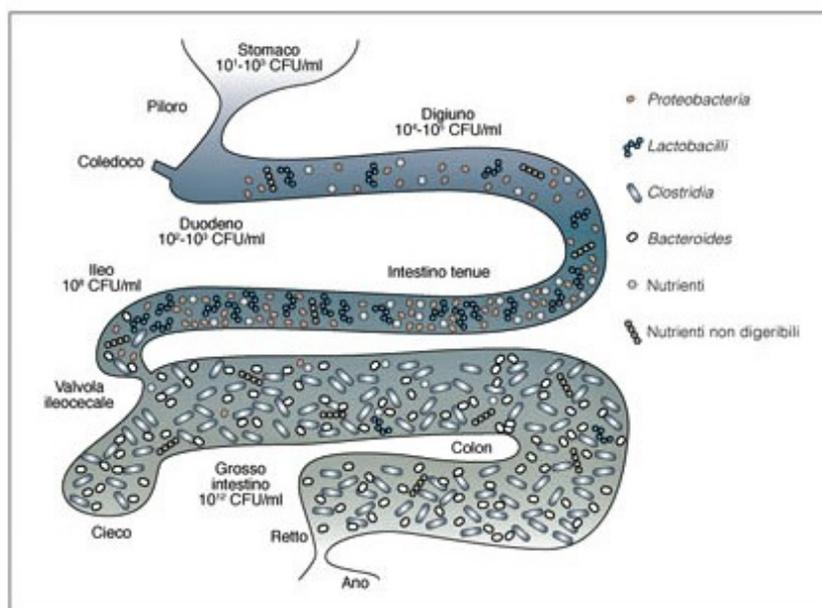
avrebbe potuto determinare il *temperamento malinconico*, detto anche "saturnino" perché governato da Saturno, apportatore di mestizia, introversione e riflessività. Recentemente *l'asse encefalo-intestinale* è stato al centro di alcuni studi sul *microbiota* (1-2-3).

Il **microbiota intestinale** è l'insieme di microrganismi allogato nell'intestino che comprende batteri, lieviti, parassiti e virus. Nell'insieme il nostro corpo ne ospita circa 500 specie (duecentomila miliardi di batteri, virus e funghi) che arrivano a pesare fino ad un chilo e mezzo. La loro presenza varia con l'età: il *microbiota* si forma nei primi anni di vita, quando è molto instabile, e tende a stabilizzarsi nell'età adulta. Con il passare del tempo diminuisce e negli anziani può arrivare anche a scomparire. Il suo patrimonio genetico, il **microbioma**, costituisce un secondo patrimonio genetico per l'uomo i cui geni codificano geni per alcune molecole non presenti nel nostro corpo. Il microbioma quindi produce geni complementari al nostro DNA e rende il microbiota un organo endocrino aggiuntivo fondamentale per le funzioni del nostro corpo. Il *microbiota intestinale*, grazie al suo patrimonio genetico, svolge *attività* importantissime come :

- funzioni metaboliche (assorbimento di sostanze nutritive, produzione di vitamine e di energia);
- funzioni enzimatiche;
- funzioni di protezione da agenti patogeni;



- stimolazione del sistema immunitario.



Distribuzione del microbiota nel tratto GI (modificata da Kamada et al. (4))

Il *microbiota* è influenzato dall'alimentazione: in condizioni di equilibrio simbiotico, detto **eubiosi**, il microbiota aiuta la barriera intestinale a proteggersi da agenti patogeni, allergeni e da malattie autoimmuni. Questa condizione subisce delle variazioni fisiologiche giornaliere in base all'alimentazione. Ma quando l'alimentazione è scorretta a causa di malattie o stili di vita sregolati viene alterata e l'eubiosi diventa **disbiosi (1)**. La *disbiosi* può essere *lieve o cronica*. Nel primo caso si manifestano malattie di carattere gastro-intestinali o dell'apparato digerente (*riequilibrando la flora intestinale è possibile ripristinare l'eubiosi*). Un'alimentazione iperproteica, troppo ricca di zuccheri e carboidrati, povera di fibre, combinata all'abuso di alcol, fumo e mancanza di esercizio fisico, invece può causare la *disbiosi cronica*. In questo caso le malattie che si manifestano possono essere più gravi come il diabete di tipo 2, l'obesità, l'Alzheimer, il morbo di Chron.

A disequilibrare il microbiota sono anche le *medicine*, soprattutto gli *antibiotici* che distruggono i microorganismi rendendoci vulnerabili alle aggressioni di sostanze tossiche, allergeni e patogeni; ma anche *cortisonici*, *contraccettivi orali* e *inibitori della pompa protonica* possono considerevolmente alterare il *microbiota*. La comunicazione bidirezionale *microbiota-intestino-cervello* ((gut-brain axis), è stata per lo più esplorata in modelli animali, con la ricerca umana in ritardo. In particolare nell'uomo alcuni studi avrebbero evidenziato che il *microbiota* può influenzare negativamente la risposta a terapie antitumorali e quindi promuovere l'insorgenza di tumori attraverso la produzione di tossine e immunosoppressori (2). Altre ricerche hanno evidenziato delle sostanziali differenze tra *microbiota* delle popolazioni native e quello delle popolazioni occidentali. Le prime, la cui alimentazione è ricca di *fibre* e *povera di grassi* e di *proteine animali*, presentano un



microbiota molto più ricco e con specie di microrganismi che invece gli occidentali avrebbero perso. I ricercatori stanno valutando la possibilità di salvaguardare questi organismi estrarli e renderli disponibili per trapianti, anche al fine di curare alcune malattie infiammatorie croniche (3). Verso la fine degli anni '90 il **New York Times** pubblicò un articolo divulgativo sul *microbiota intestinale* parlando per la prima volta di *secondo cervello* facendo riferimento ad un nuovo campo della medicina: la *neurogastroenterologia*; i ricercatori citati nell'articolo, incluso il famoso *Michael D. Gershon*, dimostrarono che l'intestino contiene circuiti neuronali indipendenti e comunicanti.

Di recente (2019), sempre il *New York Times* ha dedicato alla flora batterica un articolo, molto condiviso, intitolato “*I batteri del tuo intestino parlano al cervello. Gli scienziati vogliono sapere cosa hanno da dirsi*”. E a questo proposito alcuni ricercatori dell'Università di Leuven in Belgio, hanno analizzato il *microbiota* di una vasta coorte di popolazione del Flemish Gut Flora Project di 10.000 persone, studiando 500 batteri in grado di produrre sostanze neuroattive, per individuare un'eventuale associazione tra ceppi batterici e salute mentale. Dallo studio è emerso che la presenza o l'assenza di alcuni specifici microrganismi è associata a disturbi mentali.



Foto del New York Times

Ad esempio, nel caso di individui con una diagnosi di depressione ed ansia, anche se in trattamento farmacologico, il loro *microbiota* era caratterizzato da *Bacteroides dell'enterotipo 2* (in cui prevale il batterio prevotella) e dalla *carenza* di batteri **Coprococcus** (batterio anaerobio, Gram-positivo, appartenente alla famiglia delle Lachnospiraceae) e **Dialister** (batterio appartenente alla famiglia delle Acidaminococcaceae) la cui presenza è associata ad una migliore qualità della vita

mentale (4). D'altra parte era già noto il fatto che i vari microrganismi influenzano anche il sistema nervoso autonomo dell'intestino, il cosiddetto “*secondo cervello* o *cervello intestinale*” (little o gut brain degli anglosassoni), creando così una rete comunicativa complessa, per cui messaggi che partono dall'intestino e raggiungono il sistema nervoso centrale come segnali di allarme e sensazioni di malessere vengono percepiti anche a livello conscio.





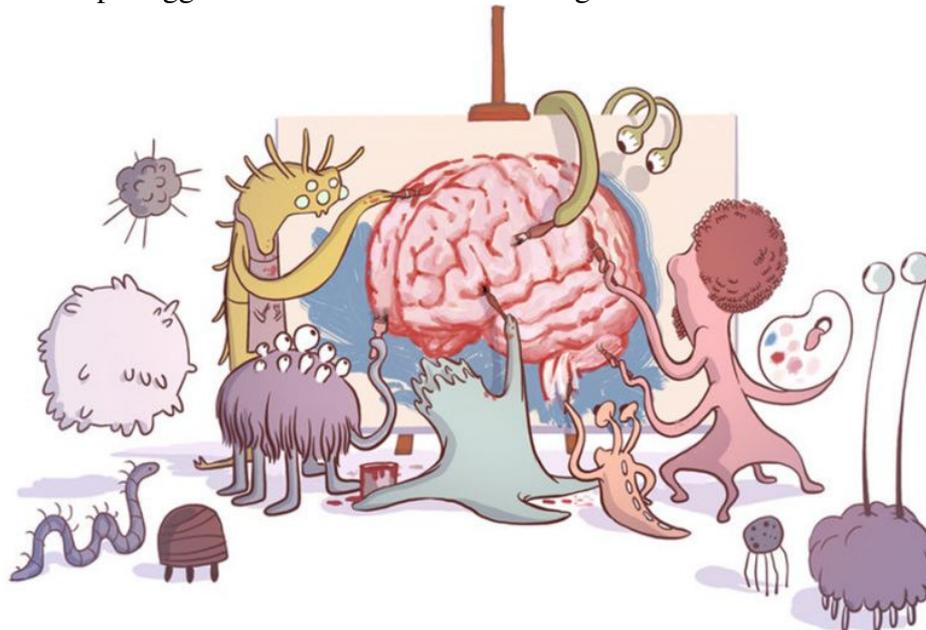
Asse cervello-intestino

Va detto che la ricerca degli studiosi belgi riportato su *Nature Microbiology* non dimostra in modo automatico che i microbi intestinali influenzino la salute mentale. È possibile che l'effetto possa essere anche l'opposto ovvero che la salute mentale di una persona possa avere un impatto sugli stili di vita e sui germi che prosperano nel loro intestino. Ma negli esperimenti di follow-up, Raes J. e il suo team (5) hanno trovato prove che i microbi intestinali possono “dialogare” con il sistema nervoso umano producendo neurotrasmettitori che sono cruciali per raggiungere e mantenere una buona salute mentale. Si sa per altro che diverse malattie intestinali, ed in particolare la sindrome dell'intestino irritabile, sono spesso associate a disturbi d'ansia e depressione (6). È noto anche che il disturbo depressivo maggiore è stato frequentemente correlato con un aumento della permeabilità intestinale e conseguenziali modifiche, statisticamente significative, del microbiota intestinale (6), come pure che molti antidepressivi sono dotati di effetti antimicrobici (l'iproniazide, che fu il primo farmaco antidepressivo ad essere messo in commercio, era un anti-tubercolare); pertanto si può ipotizzare che parte

dell'efficacia degli antidepressivi potrebbe essere correlata al loro effetto sul microbiota intestinale e che viceversa, alcuni antibiotici hanno effetti antidepressivi. Se questi studi, per ora preliminari, resisteranno ad ulteriori controlli, si potrebbe aprire la strada a nuovi trattamenti per i disturbi della salute mentale basati sulla somministrazione di batteri cioè una batterioterapia fecale (ossia trapianto di flora batterica da un individuo sano ad uno malato) confermando l'antico e celebre proverbio latino, preso dalle Satire di Giovenale, che recita: *Mens sana in corpore sano*, “la mente è sana in un corpo sano”. In America (USA) trapianti intestinali per l'infezione da *Clostridium* sono già stati effettuati, cosicché è nata all'interno del MIT di Boston la prima “Banca delle feci” che ha avuto gran successo a pochi mesi dell'apertura. A tale proposito nel 218 sulla prestigiosa rivista *Science* è apparso un appello fatto dalla ricercatrice Maria Gloria Dominguez-Bello, dell'americana Rutgers University-New Brunswick per la creazione di una specie di un'arca di Noè dei microrganismi che vivono nel corpo umano, sul modello della Banca dei semi realizzata nell'Artico, come



garanzia per riuscire a proteggere in futuro la salute globale dell'umanità.



L'ipotetica Biobanca globale dovrebbe conservare tutti i microrganismi che vivono in simbiosi con l'uomo, raccolti da tutte le popolazioni e in particolare da quelle che vivono in villaggi isolati dell'America Latina e dell'Africa, che hanno, come sopra detto, un microbiota più ricco di specie, sano e diversificato, in quanto non hanno

sperimentato gli effetti dell'urbanizzazione e cioè le deleterie abitudini alimentari occidentali. In tale ottica è immaginabile un business della vendita delle feci a peso d'oro che sottrarrebbe l'esclusiva di una simile operazione all'artista italiano Piero Manzoni (Soncino, 13 luglio 1933 – Milano, 6 febbraio 1963) appartenente alla famiglia nobile



Piero Manzoni

del grande letterato Alessandro Manzoni, il quale nel 1958 mise a punto le "Tavole di accertamento" e gli "Achromes" (in francese: incolore) ossia delle tele o altre superfici ricoperte di gesso grezzo, caolino, su quadrati di tessuto, feltro, fibra di cotone, peluche o altri materiali queste sono conservate a Milano, al Museo del Novecento, nella sezione Piero Manzoni e Azimuth. Nello stesso anno il 24 aprile, durante una serata con il pittore Franco Angeli, firmò la sua scarpa destra e la dichiarò opera



d'arte, facendo lo stesso con una scarpa dell'artista Mario Schifano e nel mese di maggio, tra l'altro, mise in scatola e in vendita



Achromes

90 confezioni di "Merda d'artista" da 30 g al prezzo di altrettanti grammi d'oro ciascuna.



Merda d'artista

Per concludere tutti questi numerosi ed interessanti studi sull'argomento, pur se bisognevoli di validazioni e di conferme nell'uomo, hanno aperto una strada che potrebbe dar vita ad una nuova modalità di trattamento delle malattie umane basato prevalentemente sul recupero dell'omeostasi complessiva dell'organismo umano, producendo così una guarigione più fisiologica ed evitando l'invasività dei farmaci (vedi

effetti collaterali) e della chirurgia. E se ciò non avrà un valore assoluto, per lo meno noi medici potremmo avere in futuro, in alcuni casi documentati, una medicina alternativa utile e più economica. Come sempre noi siamo, vita permettendo, speranzosi e pronti ad aspettare le scoperte della scienza utili a curare e/o a lenire la sofferenza dei nostri pazienti, compiti questi che fanno parte del nostro dovere di ippocratica memoria.

Bibliografia essenziale

1. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL., "Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations", Nature. 2016 Jan 14;529(7585):212-5.
2. Dr Laurence Zitvogel, "Tumour immunology and immunotherapy" Research Project, Institute Gustave Roussy, Paris, France.
3. Smits SA, Marcobal A, Higginbottom S, Sonnenburg JL, Kashyap PC," Individualized Responses of Gut Microbiota to Dietary Intervention Modeled in Humanized Mice", mSystems. 2016 Sep 6;1(5).



4. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Núñez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol* 2013; 14: 685-90.
5. Valles-Colomer, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar E, Wang J, Tito RY, Schiweck C, Kurilshikov A, Joossens M, Wijnenga C, Claes S, Van Oudenhove L, Zhernakova A, Vieira-Silva S, Raes J, "The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression", *Nature Microbiology* volume 4, pp. 623–632 (2019).
6. Gershon MD, *Il secondo cervello*, UTET, 2013, p. 205-211.
7. Koopman M, El Aidy S, MIDtrauma consortium, "Depressed gut? The microbiota-diet-inflammation triad in depression". *Curr Opin Psychiatry*. 2017 Sep;30(5):369-377.



IL RUOLO DEL GLUTAMMATO NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Carminé Gigi, Sofia Verderosa

Centro ANEMOΣ, Nocera Inferiore (SA)

Ruolo del glutammato nel cervello sano

Il glutammato è il principale neurotrasmettitore eccitatorio del sistema nervoso centrale e svolge un ruolo importante nelle funzioni cerebrali fondamentali, tra cui:

- Plasticità sinaptica (importante per l'apprendimento e la memoria)
- Formazione di reti neurali durante lo sviluppo
- Riparazione delle connessioni nervose
- Controllo motorio.

Il glutammato non è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica, quindi deve essere sintetizzato direttamente nel cervello. La sintesi inizia dall'aminoacido glutamina:

questa conversione avviene all'interno dei terminali presinaptici per azione dell'enzima glutaminasi. Una volta sintetizzato, viene immagazzinato in vescicole presinaptiche e poi, durante la trasmissione degli impulsi nervosi, è rilasciato nella fessura sinaptica, dove interagisce con i recettori presenti sul neurone postsinaptico. Il glutammato viene rimosso dalla fessura sinaptica tramite ricaptazione nel terminale presinaptico o trasporto in cellule gliali, dove viene nuovamente riconvertito in glutamina dall'enzima glutamina sintetasi (Fig.1).

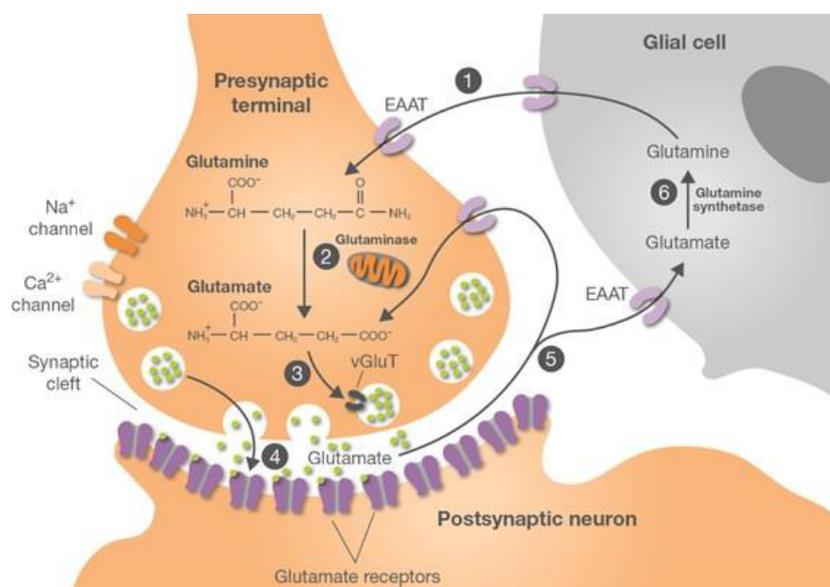


Figura 1 sintesi e metabolismo del glutammato



Esistono diversi tipi di recettori del glutammato che lavorano insieme per modulare la neurotrasmissione postsinaptica eccitatoria e per mantenere le concentrazioni di glutammato entro livelli fisiologici.

In particolare, il glutammato agisce su due famiglie di recettori:

- **Ionotropici:** sono complessi proteici di membrana che una volta attivati favoriscono il passaggio di ioni (recettori *NMDA/AMPA/Kainato*);
- **metabotropici:** funzionano attivando delle proteine G, che mediano la trasmissione del segnale all'interno della cellula

attraverso la fosforilazione di altre proteine (recettori *mGlu1-8*).

Il ruolo del glutammato nella malattia di Parkinson

La neurotrasmissione glutammatergica nei gangli della base è essenziale per il normale controllo motorio. Quando lo striato riceve un input glutammatergico eccitatorio dalla corteccia cerebrale, vengono attivati due percorsi (via diretta e via indiretta) la cui azione coordinata consente la normale attività motoria (Fig. 2).

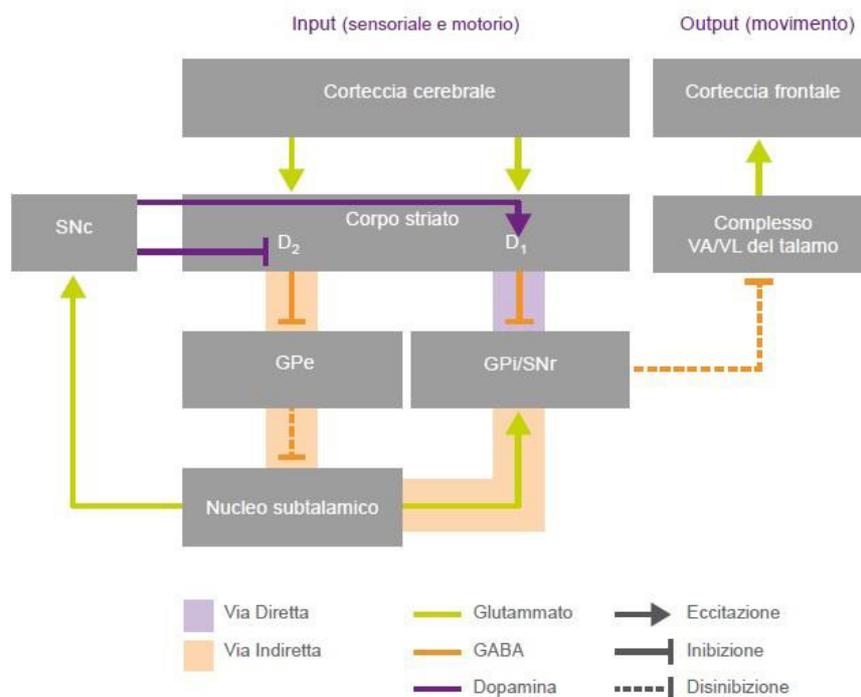


Figura 2 circuiti motori nei gangli della base

La **via diretta** consente ai gangli della base la selezione e l'inizio del movimento volontario. L'input eccitatorio al corpo striato dalla corteccia cerebrale causa l'inibizione dei nuclei

di uscita dei gangli della base, che, a sua volta, disinibisce i nuclei motori del talamo, portando all'eccitazione delle aree motorie nella corteccia frontale.



La **via indiretta** impedisce la disinibizione del talamo e in questo modo inibisce il movimento. Quindi, attraverso la via indiretta, l'input eccitatorio al corpo striato causa l'inibizione del globo pallido esterno (GPe) che, disinibisce il nucleo subtalamico, causando una potente eccitazione dei nuclei di uscita dei gangli della base.

L'attività di queste due vie è influenzata anche dalla dopamina. Infatti, attraverso i recettori D1, è facilitata l'attivazione dei neuroni striati della via diretta, aumentando la loro reattività agli input corticostriati. Attraverso i recettori D2, si blocca l'attivazione dei neuroni striati nella via indiretta, diminuendo la loro reattività all'ingresso corticostriale. L'azione finale è di ridurre l'inibizione esercitata dal percorso indiretto sul talamo, aumentando così l'attività delle aree motorie nella corteccia frontale.

Il glutammato media la neurotrasmissione eccitatoria in punti cruciali del circuito dei gangli della base:

- il corpo striato
- il nucleo subtalamico.

Implicazioni cliniche dell'iperattività glutammatergica: sintomi motori e non motori

La malattia di Parkinson (Mdp) è caratterizzata dalla perdita dei neuroni dopaminergici nello striato con conseguente deficit nei livelli di dopamina. La ridotta stimolazione dei recettori dopaminergici D1 e D2 influenza l'attività della via diretta e della via indiretta con un effetto sui circuiti gliali responsabili del controllo motorio.

In particolare, nella Mdp la degenerazione dei neuroni dopaminergici nigrostriati provoca reazioni a catena che si traducono in un'eccessiva stimolazione glutammatergica. Quest'ultima è implicata nella comparsa di:

- *Sintomi motori parkinsoniani*: in particolare, ipocinesia, bradicinesia e rigidità
- *Discinesie* indotte da levodopa (LID)
- *Sintomi non motori* come deterioramento cognitivo, disturbi dell'umore e dolore

Questi effetti sono dovuti all'azione dell'eccesso di glutammato sui circuiti della via diretta e indiretta.

Ad esempio, **bradicinesia** e **rigidità** sono legate all'eccessiva stimolazione glutammatergica, che si traduce in un'inibizione della via diretta, rendendo i movimenti difficili da iniziare e, una volta avviati, sono lenti e difficili da fermare. Nel caso delle **LID (discinesie indotte da levodopa)**, nonostante la patofisiologia sia complessa, si ritiene che la perdita dei neuroni dopaminergici porti all'iperattività della via diretta e ad un rilascio eccessivo di glutammato. Le LID, quindi, possono essere considerate una conseguenza della plasticità neurale alterata, che determina un'attività aberrante dei neuroni motori. Questa alterazione è correlata all'effetto della L-dopa nei confronti della regolazione della plasticità dopamina-mediata delle sinapsi corticostriatali glutammatergiche. In particolare, a causa della denervazione dopaminergica, si esalta l'attività glutammatergica. L'eccesso di glutammato nello spazio sinaptico determina un'alterata attivazione dei recettori NMDA, che diventano più sensibili all'input glutammatergico corticostriale e questo si traduce clinicamente nelle fluttuazioni motorie e nelle discinesie.

Il glutammato svolge un ruolo non solo nei circuiti motori, ma anche sui sintomi non motori come il dolore e il tono dell'umore.

Infatti, è uno dei neurotrasmettitori che media la trasmissione di uno stimolo doloroso dalla periferia al sistema nervoso centrale.



Nei disturbi dell'umore risultano implicati:

- Un deficit della rimozione del glutammato dallo spazio sinaptico
- L'aumento del rilascio di glutammato con iperattivazione della neurotrasmissione glutammatergica e

della tossicità neuronale da esso mediata

Quindi, la Malattia di Parkinson non è solo una patologia dopaminergica e la neurotrasmissione glutammatergica rappresenta un importante bersaglio terapeutico.

Bibliografia essenziale

Blandini F. An update on the potential role of excitotoxicity in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Funct Neurol* 2010; 25 (2): 65–71.

Carrillo-Mora et al. Glutamate in Parkinson's disease: Role of antiglutamatergic drugs. *Basal Ganglia* 2013;3(3):147–157.

Finlay & Duty. Therapeutic potential of targeting glutamate receptors in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2014;121(8):861–880.



LA CEFALEA IPNICA: DALLA STORIA ALLA TERAPIA

Carlo Lisotto

Ambulatorio Cefalee, Servizio di Neurologia, Presidio Ospedaliero di San Vito al Tagliamento

Introduzione

La cefalea ipnica (dal greco hypnos, sonno), è una forma di cefalea primaria che si manifesta esclusivamente durante il sonno, provocando il risveglio del paziente, con esordio in genere dopo i 50 anni o in età più avanzate. E' stata descritta per la prima volta nel 1988 da Raskin [1], mentre il primo caso italiano è stato pubblicato dal nostro gruppo di studio nel 2000 [2].

Epidemiologia

La cefalea ipnica (CI) è stata diagnosticata nello 0.07%-0.1% di tutti i pazienti valutati in un anno in un Centro Cefalee, confermando la sua relativa rarità [3]. La CI si manifesta generalmente verso i 60 anni di età, con un'età media di esordio di 62±11 anni (range: 36-84 anni). Il tempo mediamente intercorso dalle prime manifestazioni cliniche al momento della diagnosi risulta di 5±7 anni (range 0.1-35 anni), indicando che tale entità sia in genere sotto-diagnosticata e riconosciuta tardivamente [3]. La CI colpisce maggiormente il sesso femminile, con un rapporto F:M variabile da 2-3:1 [4]. In una casistica personale comprendente 46 pazienti [5], la predominanza delle donne è risultata più marcata, raggiungendo l'87%. Finora non sono stati segnalati casi con familiarità positiva per lo stesso tipo di disturbo cefalalgico; molti pazienti riferiscono di aver sofferto in precedenza di un'altra cefalea primaria, in particolare di emicrania e di cefalea di tipo tensivo [3-5].

Nosografia

La CI è stata inserita al punto 4.5 della seconda edizione della classificazione dell'International Headache Society (IHS), pubblicata nel 2004, [6] mentre nell'ICHD-3 è presente al punto 4.9, nel capitolo delle "Altre cefalee primarie".

In Tabella 1 vengono riportati i criteri diagnostici stabiliti dall'IHS nel 2004 per porre diagnosi di cefalea ipnica (CI).

Alcuni aspetti sono ancora controversi, in particolare la frequenza degli attacchi al mese, l'andamento della cefalea nel tempo e soprattutto il trattamento farmacologico.

Anche se i criteri ICHD-3 prevedono al punto C che le crisi debbano verificarsi in >10 giorni al mese da >3 mesi, non sono infrequenti segnalazioni di attacchi sporadici o a frequenza minore. La maggioranza dei pazienti hanno in precedenza sofferto di emicrania.

Nel lavoro di Raskin venivano descritti 6 casi, di cui curiosamente ben 5 erano uomini. La risposta al litio, a dosi serali variabili da 300 a 600 mg, sembrava assoluta ed era stata postulata una risposta specifica, quasi analoga a quella osservata per l'indometacina nell'emicrania parossistica e nell'emicrania continua [1]. Fino al 1997 sono stati pubblicati solamente altri 3 casi; in tale anno è comparsa la prima proposta di classificazione da parte di Goadsby e Lipton, che avevano segnalato a loro volta un ulteriore caso [7]. Tale classificazione provvisoria e "pionieristica" viene riportata in Tabella 2.



Nel 1998, inaspettatamente, Dodick ha riportato una casistica di ben 19 pazienti, segnalando la netta predominanza di tale cefalea nel sesso femminile e riportando l'efficacia anche di altri trattamenti, della caffeina e dell'indometacina in particolare [8]. Lo stesso autore, inoltre, segnalava che l'efficacia del trattamento con litio era minore di quanto segnalato originariamente e che in un numero rilevante di casi tale farmaco veniva sospeso per l'insorgenza di intollerabili eventi indesiderati. Da allora i casi segnalati in letteratura sono progressivamente aumentati ed è stato possibile studiare più in dettaglio l'evoluzione di tale disturbo e definire con precisione i criteri diagnostici, indi pubblicati dapprima sull'ICHD-2 e successivamente sull'ICHD-3 [6].

Patogenesi e aspetti clinici

Sono state inoltre formulate le prime ipotesi patogenetiche, inizialmente basate su studi polisonnografici ed è stata valutata l'efficacia dei farmaci impiegati. La diagnosi di CI implica necessariamente l'esclusione di patologie strutturali intracraniche. Tra le cefalee primarie, la diagnosi differenziale riguarda in particolare la cefalea a grappolo, da cui comunque la CI può essere ben distinta, in base ai criteri ICHD-3.

Il dolore nella CI è generalmente lieve-moderato, ma in circa il 20% dei casi viene descritto come grave. Per quanto concerne il tipo di dolore, è descritto costrittivo o pulsante nella stessa percentuale di casi (rispettivamente 35%), meno frequentemente di tipo sordo (23%), raramente trafittivo (5%) o urente (2%). Le crisi si manifestano nella maggioranza dei casi ad un orario costante, in genere tra le ore 01.00 e le 03.00, raramente potendo comparire anche nelle ore diurne, dopo un sonnello pomeridiano [8]. Il dolore è perlopiù bilaterale, risultando unilaterale circa in un terzo dei casi. È localizzato di

solito anteriormente, a volte invece posteriormente o al vertice, con possibile irradiazione in regione cervicale. Le crisi esordiscono in modo brusco e durano da 15 a 180 minuti, con risoluzione spontanea. Quasi sempre i pazienti riescono a riaddormentarsi, una volta risolta la sintomatologia algica. Sono stati descritti attacchi di durata superiore; la persistenza del dolore fino al risveglio e alle ore mattutine rende comunque assai improbabile la diagnosi di CI. Gli attacchi presentano quasi costantemente una frequenza elevata; nel 70% dei casi si verificano 4 o più crisi alla settimana [3]. I segni/sintomi autonomici associati si verificano raramente, in meno del 10% dei casi, in evidente contrasto con quanto avviene nella cefalea a grappolo. In genere comprendono lieve nausea, fotofobia e fonofobia, quasi mai in associazione tra di loro.

Sono stati segnalati anche casi secondari ad altre patologie, il cui quadro clinico poteva mimare quello della CI. In questi casi la sintomatologia si è risolta, quando è stata possibile la rimozione della causa. Sono stati descritti casi secondari a: meningioma in fossa cranica posteriore [9], adenoma ipofisario GH secernente [10], macroadenoma ipofisario non secernente [11], sindrome delle apnee ostruttive del sonno [12], ictus ischemico nella parte rostrale e mediana del ponte [13], ipertensione arteriosa notturna [14] e uso eccessivo di ergotamina [15].

Gli esatti meccanismi patogenetici della CI risultano ancora sconosciuti. È stato postulato che la CI sia la conseguenza di un disturbo cronobiologico, di una alterata regolazione della serotonina e della melatonina, o un disturbo del sonno REM (rapid eye movement). Inizialmente, nella maggioranza dei pazienti affetti da CI sottoposti a studi polisonnografici gli attacchi sono risultati associati al sonno REM, tuttavia in altri casi tale correlazione non è stata riscontrata. In due



studi, tale associazione sembra definitivamente esclusa. Nel primo di tali lavori, sono stati sottoposti a polisonnografia 7 pazienti: in 3 casi la cefalea è insorta in una fase non-REM, in 2 pazienti in fase REM e nei restanti 2 sia in fase REM che non-REM [16]. Nel secondo studio, sono state valutate con polisonnografia 22 crisi in 6 diversi pazienti: gli attacchi si sono verificati in fase non-REM in 16 casi, mentre nei 6 restanti casi le crisi sono risultate in correlazione con la fase REM [17]. L'ipotesi più probabile è che la CI sia un disturbo cronobiologico, in considerazione anche del fatto che molti pazienti presentano le crisi sempre alla stessa ora nel corso della notte. Le strutture deputate al controllo dei ritmi circadiani endogeni sono costituite dai nuclei soprachiasmatici. Tali nuclei hanno proiezioni afferenti ed efferenti con il grigio periacqueduttale e i nuclei aminergici, che sono i centri del tronco dell'encefalo più importanti per la modulazione del dolore. Con l'avanzare dell'età, la funzione dell'asse ipotalamo-pineale e in particolare dei nuclei soprachiasmatici diminuisce e la secrezione di melatonina si riduce o cessa dopo l'età di 60 anni. Uno studio di morfometria basata sui voxel con RM ad alta definizione ha evidenziato una diminuzione di volume della sostanza grigia in particolare nell'ipotalamo posteriore, ma anche nella corteccia cingolata, opercolo e giro temporale inferiore [18]. Un nostro studio ha rilevato come l'emigrania, sia senza aura che con aura, abbia preceduto l'insorgenza della CI in ben 26 casi su 46 (56.5%). In 6 di questi casi l'emigrania era ancora attiva, ma con una frequenza e un'intensità delle crisi marcatamente inferiore rispetto al passato, prima dell'insorgenza della CI [5]. Sulla base degli elementi clinici, dei reperti polisunnografici e di quelli neuroradiologici, è stato ipotizzato che nella CI la disfunzione dell'ipotalamo posteriore e la ridotta secrezione di melatonina possano

riattivare i circuiti del dolore, per un lungo tempo periodicamente attivati dalla preesistente emigrania.

Per quanto concerne l'andamento temporale della CI, un adeguato follow-up, superiore almeno a 2 anni, è disponibile solo in un terzo dei casi descritti. Nei pazienti seguiti adeguatamente nel tempo, la cefalea appare cronica nella maggioranza dei casi (80% circa), ma in altri casi presenta un andamento episodico, a remissione spontanea o persistente dopo un trattamento farmacologico efficace [16, 19]. In base a tali osservazioni cliniche, fu proposto di modificare l'attuale classificazione dell'IHS, inserendo al punto 4.5 un ulteriore livello diagnostico (4.5.1 e 4.5.2), analogamente a quanto stabilito per la cefalea a grappolo e per l'emigrania parossistica [19]. E' possibile classificare la CI come episodica, quando i periodi attivi durano 7-365 giorni, intervallati da periodi di remissione che durano ≥ 1 mese. La CI può essere definita come cronica, quando gli attacchi sono presenti da >1 anno, senza periodi di remissione o separati da intervalli liberi dal dolore che durano <1 mese.

Trattamento

A partire dal 2010 sono comparse metanalisi, includendo anche casistiche personali, degli studi finora condotti, in cui era specificata l'efficacia della terapia impiegata, con proposte di un trattamento farmacologico di questa peculiare cefalea primaria. In tutti gli studi è stato rilevato come un trattamento sintomatico vero e proprio non trovi alcuna indicazione, in quanto le crisi, di intensità generalmente moderata, presentano una durata limitata e si risolvono spontaneamente. L'unico approccio terapeutico clinicamente rilevante è pertanto solo quello preventivo. Le Linee Guida dell'European Federation of Neurological Sciences (EFNS) hanno proposto come farmaci di prima scelta il litio (150-600



mg/die) e la caffeina prima di coricarsi. Sono stati suggeriti anche altri farmaci, con minore evidenza di efficacia, che comprendono: indometacina (100-150 mg/die), flunarizina (10 mg/die), verapamil (80 mg x 3 al dì), topiramato (100 mg/die), pregabalin e tossina botulinica di tipo A [20]. In un altro lavoro, Holle ha segnalato l'efficacia del litio (spesso non tollerato), della caffeina, del topiramato, dell'indometacina (come il litio, frequentemente non tollerata) e della melatonina [21]. E' stata pubblicata una nostra metanalisi, i cui risultati sono stati inseriti nella ultima edizione delle Linee Guida per la terapia delle cefalee primarie, redatta dalla Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (SISC). Sono stati indicati 3 livelli di

raccomandazione. Il trattamento di prima scelta include il litio (alla dose di 300-600 mg/die), possibilmente in associazione con caffeina o con melatonina. Anche l'associazione di caffeina e melatonina ha dimostrato, specie nella casistica personale, una efficacia quasi analoga, ma con una tollerabilità significativamente superiore [5, 22].. Come secondo approccio sono state indicate l'indometacina (alla dose di 25-75 mg/die) e la caffeina, anche in associazione tra loro. Come terzo livello, sono stati raccomandati verapamil, flunarizina e topiramato, eventualmente in associazione con caffeina e/o melatonina.

TABELLA 1

Cefalea ipnica: criteri diagnostici sec. IHS, 2004

- A. Cefalea sorda che soddisfi i criteri B-D
- B. Si manifesta esclusivamente durante il sonno e causa il risveglio del soggetto
- C. Presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:
 1. si verifica >15 volte al mese in >10 giorni al mese da >3 mesi
 2. dura \geq 15 minuti dopo il risveglio
 3. esordisce dopo i 50 anni
- D. Non sono presenti sintomi autonomici e non si manifesta più di uno fra i seguenti: nausea, fotofobia e fonofobia
- E. Non attribuita ad altra condizione o patologia.

TABELLA 2

Cefalea ipnica: criteri diagnostici di Goadsby e Lipton

- Le crisi si verificano almeno 15 volte al mese per almeno 1 mese
- Risvegliano il paziente dal sonno
- La durata è di 5-60 minuti
- Il dolore è generalizzato o bilaterale
- Il dolore non è associato a disturbi vegetativi
- Esclusione di causa organica

Bibliografia

1. Raskin NH. The hypnic headache syndrome. Headache 1988;28:534-6.



2. Zanchin G, Lisotto C, Maggioni F. The hypnic headache syndrome: the first description of an Italian case. *J Headache Pain* 2000;1:60.
3. Evers S, Goadsby PJ. Hypnic headache: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Neurology* 2003;60:905-9.
4. Donnet A, Lantéri-Minet M. A consecutive series of 22 cases of hypnic headache in France. *Cephalalgia* 2009;29:928-34.
5. Lisotto C, Mainardi F, Maggioni F, Zanchin G. Hypnic headache: possible evolution from migraine? *J Headache Pain* 2011;12 (Suppl):S17-8.
6. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders – 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24 (Supplement 1):1-160.; 3rd edition. *Cephalalgia* 2013 Jul;33(9):629-808.
7. Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headache with autonomic feature including new cases. *Brain* 1997;120:193-209.
8. Dodick DW, Mosek AC, Campbell IK. The hypnic (“alarm clock”) headache syndrome. *Cephalalgia* 1998;18:152-6.
9. Peatfield RC, Mendoza ND. Posterior fossa meningioma presenting as hypnic headache. *Headache* 2003;43:1007-8.
10. Valentinis L, Tuniz F, Mucchiut M, Vindigni M, Skrap M, Bergonzi P, Zanchin G. Hypnic headache secondary to a growth hormone-secreting pituitary tumour. *Cephalalgia* 2009;29:82-4.
11. Garza I, Oas KH. Symptomatic hypnic headache secondary to a nonfunctioning pituitary macroadenoma. *Headache* 2009;49:470-2.
12. Dodick DW. Polysomnography in hypnic headache syndrome. *Headache* 2000;40:748-52.
13. Moon H-S, Chung C-S, Hong S-B, Kim Y-B, Chung P-W. A case of symptomatic hypnic headache syndrome. *Cephalalgia* 2006;26:81-3.
14. Gil-Gouveia R, Goadsby PJ. Secondary “hypnic headache”. *J Neurol* 2007;254:646-54.
15. Baykan B, Ertaş M. Hypnic headache associated with medication overuse: case report. *Agri* 2008;20:40-3.
16. Liang J-F, Fuh J-L, Yu C-Y, Hsu C-Y, Wang S-J. Clinical features, polysomnography and outcome in patients with hypnic headache. *Cephalalgia* 2008;28:209-15.
17. Holle D, Wessendorf TE, Zaremba S, Naegel S, Diener HC, Katsarava Z, Gaul C, Obermann M. Serial polysomnography in hypnic headache. *Cephalalgia* 2011;31:286-90.
18. Holle D, Naegel S, Krebs S, Gaul C, Gizewski E, Diener HC, Katsarava Z, Obermann M. Hypothalamic gray matter volume loss in hypnic headache. *Ann Neurol* 2011;69:533-9.
19. Lisotto C, Mainardi F, Maggioni F, Zanchin G. Episodic hypnic headache? *Cephalalgia* 2004;24:681-5.
20. Evers S, Goadsby PJ, Jensen R, May A, Pascual J, Sixt G. Treatment of miscellaneous idiopathic headache disorders (group 4 of the IHS classification) – Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2011;18:803-12.
21. Holle D, Naegel S, Krebs S, Katsarava Z, Diener HC, Gaul C, Obermann M. Clinical characteristics and therapeutic options in hypnic headache. *Cephalalgia* 2010;30:1435-42
22. Lisotto C, Rossi P, Tassorelli C, Ferrante E, Nappi G. Focus on therapy of hypnic headache. *J Headache Pain* 2010;11:349-54.



L'ATROFIA MUSCOLARE SPINALE

Sofia Verderosa

Centro ANEMOS, Nocera Inferiore (SA)

Introduzione

La SMA, Atrofia Muscolare Spinale, è una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva che colpisce i motoneuroni del tronco encefalico e delle corna anteriori del midollo spinale determinando atrofia e debolezza muscolare ingravescente e progressiva. Perdita di peso, crescita rallentata, patologie polmonari e scoliosi sono complicanze molto comuni.

Ha una prevalenza alla nascita stimata di 1 caso ogni 6.000-8.000 nati vivi, con una frequenza di portatori sani eterozigoti di uno ogni 35-50. In Italia i casi sono circa 960.

Il gene responsabile della SMA è il gene SMN1, acronimo in inglese di "gene di sopravvivenza del motoneurone di tipo 1", localizzato sul braccio lungo del cromosoma 5 precisamente nella regione 5q13. Il gene SMN1 codifica per la proteina SMN. Nell'atrofia muscolare spinale, le mutazioni o delezioni in omozigosi del gene SMN1 producono una carenza della proteina SMN, che causa la degenerazione dei motoneuroni nel midollo spinale. Inoltre, quasi tutti i pazienti affetti da atrofia muscolare spinale presentano un gene paralogo (duplicato) del gene SMN1, noto come gene di sopravvivenza del motoneurone 2 (SMN2) che contribuisce alla sintesi della proteina SMN ma in modo esiguo. La gravità del quadro clinico nei soggetti con SMA è legata alla quantità di proteina SMN prodotta e al numero di copie attive di SMN2, che quando sono in numero pari a superiore a 3 possono in parte vicariare la quota di proteina assente per deficit di

SMN1 e dare origine a forme più lievi e con esordio più tardivo.

Forme cliniche della SMA

- **SMA 0:** debolezza grave, ipotonia, difficoltà respiratorie alla nascita, movimento diminuito in utero, difetti atriali congeniti.
- **SMA 1 (Malattia di Werdnig-Hoffmann).**

I bambini nati con la più severa forma di SMA (tipo 1) non sono in grado di sedere senza supporto e non sollevano la testa; la maggior parte di questi bambini non sopravvive oltre i due anni di età ma, grazie a un'adeguata assistenza respiratoria, nutrizionale e alla corretta gestione della vita quotidiana, esistono sempre più bambini che, pur avendo una gravissima disabilità, godono di una lunga e soddisfacente esistenza.

I sintomi della SMA 1 includono:

- riduzione della forza e ipotonia muscolare
- difficoltà nel controllo della testa
- pianto e tosse deboli
- debolezza delle gambe e delle braccia
- difficoltà a deglutire e alimentarsi
- aumento della suscettibilità a infezioni delle vie aeree
- mancato raggiungimento delle tappe motorie fondamentali come tener dritta la testa e stare seduti.

I bambini con SMA 1 ricevono la diagnosi generalmente prima dei 6 mesi di età, molti addirittura prima dei 3 mesi. I sintomi possono iniziare già nel ventre materno (molte madri



referiscono che il bambino non si muove molto negli ultimi mesi della gravidanza).

- **SMA 2 (FORMA INTERMEDIA)**

I bambini con SMA 2 solitamente iniziano a mostrare i sintomi in un'età compresa tra i 7 e i 18 mesi: sono in grado di sedersi autonomamente senza nessun aiuto, ma di solito non sono in grado di stare in piedi senza un appoggio. Malgrado vi siano degli schemi standard nella valutazione del grado di debilitazione, ogni persona è diversa dall'altra nella misura in cui è colpita dalla malattia. Alcuni bambini con la SMA di tipo 2 vivono bene anche in età adulta, altri sono più deboli e hanno vita più breve. L'intelligenza è spesso superiore alla media e le persone con SMA 2 possono sviluppare notevoli talenti e forti competenze in diversi campi.

I sintomi della SMA di tipo 2 includono:

- debolezza muscolare e scarso tono muscolare
- le gambe tendono ad essere più deboli delle braccia
- alcuni bambini hanno difficoltà di deglutizione e di alimentazione
- aumento della suscettibilità alle infezioni del tratto respiratorio
- durante l'infanzia possono svilupparsi deformità delle mani, piedi e petto
- le articolazioni possono essere colpite da contratture tendinee che riducono il movimento degli arti.

Questi bambini sono ad alto rischio di scoliosi e necessitano quindi un monitoraggio periodico frequente delle condizioni della loro colonna vertebrale.

- **SMA3 (Malattia di Kugelberg-Welander).**

Si manifesta dopo i 18 mesi, colpisce più gli arti inferiori rispetto agli arti superiori. il paziente può stare in piedi da solo e si

presuppone che abbia dalle 3 alle 4 copie di SMN2. Spesso i bambini che hanno già imparato a camminare tendono a frequenti cadute, con difficoltà a rialzarsi. Nel tempo si notano una caratteristica andatura anserina e una tendenza alla scoliosi.

- **SMA 4 (FORMA ADULTA).**

Si presenta nella seconda-terza decade di vita solitamente dopo i 35 anni. Questo tipo di SMA è molto meno comune dei tipi 1, 2, 3 e segue una progressione specifica: la debolezza muscolare colpisce in modo sproporzionato i deltoidi, tricipiti e quadricipiti.. I sintomi di solito comprendono una lieve debolezza muscolare, tremore e spasmi. L'aspettativa di vita è normale e i muscoli per la deglutizione e per la respirazione sono raramente colpiti. Non si ha compromissione respiratoria e non colpisce in alcun modo l'intelletto.

Diagnosi

La diagnosi di atrofia muscolare spinale si basa su test genetici molecolari. Il test genetico sulla delezione del gene SMN è raccomandato come primo passo diagnostico per un paziente con sospetta atrofia muscolare spinale. Se un paziente ha una sola copia del gene *SMN1* e la presentazione clinica è suggestiva di SMA, il sequenziamento del rimanente gene *SMN1* può identificare la mutazione e confermare la diagnosi. In base alla storia naturale della malattia, una diagnosi precoce e, di conseguenza, interventi precoci, possono contribuire a migliorare gli outcomes per i bambini affetti da SMA.

Trattamento

Fino a poco tempo fa, il **trattamento** della SMA era esclusivamente sintomatico, basato su approcci multidisciplinari e finalizzato a migliorare la qualità di vita dei pazienti. Oggi, invece, è disponibile la somministrazione di un farmaco per via intratecale, il nusinersen, un



oligonucleotide in grado di modulare i meccanismi molecolari di trascrizione e di aumentare la quota di proteina SMN prodotta. Il farmaco agisce sul gene SMN2 contrastando e riducendo lo splicing dell'esone 7 e quindi

aumenta la quota di proteina SMN attiva prodotta a livello neuronale. Altre strategie di trattamento, come la terapia genica, sono attualmente in via di sperimentazione.

Bibliografia essenziale

A. M. (s.d.). <https://www.asamsi.org/>. Tratto da <https://www.asamsi.org/sma/cos-e-la-sma/sma-1.html>

ASAMSI. (s.d.). *ASAMSI ORG*. Tratto da Atrofia Muscolare Spinale di tipo 4 (SMA 4): <https://www.asamsi.org/sma/cos-e-la-sma/sma-4.html>

ASAMSI. (s.d.). <https://www.asamsi.org/sma/cos-e-la-sma/sma-1.html>. Tratto da <https://www.asamsi.org/sma/cos-e-la-sma/sma-1.html>

Caruso, C. (gennaio-febbraio 2020). SMA, come cambia la storia e il profilo clinico della malattia. *Pediatria numero 1-2*, 6-7-8.

org, A. (s.d.). *ASAMSI*. Tratto da <https://www.asamsi.org/sma/cos-e-la-sma/sma-2.html>

Prior TW, L. M. (2000 feb 24). Spinal Muscular atrophy . Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors.



DALL'ASIA ALL'EUROPA, UN INVISIBILE NEMICO: CONSIDERAZIONI SPARSE**Mariano Ciarletta**

Ricercatore, Cattedra di Storia moderna, Università degli Studi di Salerno

Mai come oggi il mestiere dello storico si sta confermando come un qualcosa di poliedrico, che spinge giovani studiosi, ricercatori e docenti, ad uscire dai luoghi di abituale frequentazione professionale per osservare, in maniera reale e tangibile, la realtà che ci circonda ed oggi funestata da un agente microbico causa di una imponderabile ed imprevista calamità naturale, che colpisce l'umanità nella sua interezza. Se guardiamo al nostro passato storico, remoto o prossimo che sia e qualunque sia lo spazio geografico, su cui poniamo gli occhi, possiamo rilevare che uno dei fattori caratterizzanti lo sviluppo dell'umana specie è l'aver dovuto fare continuamente i conti con fattori patogeni, che nel tempo hanno inciso sull'evoluzione della specie.

Sulla base di questa premessa possiamo acuire il nostro sguardo sul nostro passato storico per saggiare non la veridicità, ma la giustezza del pensiero di Giovan Battista Vico intorno alle «ragioni ideali ed eterne, che sono destinate a presentarsi costantemente» all'uomo nello sviluppo della sua storia.

Ma per cogliere almeno in parte il riferimento ai «corsi e ricorsi storici» di vichiana memoria e impiegare l'uso della storia per affrontare il tema del contagio, da cui discendono le grandi epidemie che nel tempo e nello spazio hanno afflitto l'umanità, sembra utile soffermarci (anche se in maniera episodica e generale) su un argomento, che mi appare decisamente poco trattato dai media e, più in generale, dagli uomini di cultura che in questi giorni stanno

discutendo dell'ampia famiglia di virus respiratori, meglio noti come Coronavirus. Vorrei cioè soffermarmi su alcuni aspetti storici della civiltà, da cui si è diffuso questo ceppo virale: la Cina. Riflettere sulla premessa culturale, da cui si sono diramate alcune considerazioni caratterizzanti i nostri atteggiamenti culturali nei confronti della genesi di questa epidemia, inoltre, mi sembra doveroso e necessario.

In primo luogo, vorrei richiamare l'attenzione sulla scarsa conoscenza che si ha sul presunto colpevole del contagio, la Cina appunto. Causa ed origine del Covid19 è ritenuto (oserei dire unanimemente) il "popolo cinese" e ciò introduce un elemento di novità nella cultura Europea del XXI secolo. Sul piano storico, almeno per l'Occidente europeo, ci è noto come e quando gli ebrei siano stati sovente assunti come colpevoli di contagi epidemiologici. Oggi, invece, subentra nella coscienza collettiva europea (per non dire mondiale) un nuovo untore, il cinese, con tutto ciò che di avversativo può generare questa attribuzione di colpa. In relazione a ciò una considerazione viene più o meno spontanea alla mente. Si dimentica che la Cina ha realizzato, a partire dall'era neolitica, la formazione di un vasto Impero centralizzato, indubbiamente paragonabile all'Impero Romano (volendo trascurare quello Macedone), ma molto più popolato e, cosa di maggiore importanza, tecnologicamente progredito. Inoltre, la nostra visione culturale del mondo asiatico ci autorizza a considerare



la Cina molto lontana e, pertanto, a valutare la sua storia meno ricca e meno complessa, come già nel lontano 1964 argomentava Jacques Gernet, uno dei maggiori studiosi di questo mondo [1]. Si consideri però, che proprio grazie al Covid 19 (probabilmente, molto più della globalizzazione) la Cina si è avvicinata alla nostra coscienza europea. Si è connessa all'Europa molto di più rispetto ai movimenti economici di fondo, che caratterizzano la faccia esteriore, quella materialmente avvertita, della globalizzazione. Ma globalizzazione non vuol dire reale conoscenza di una realtà umana. Ciò che oggi accade attraverso la diffusione del Covid 19 è l'intreccio di storie con orizzonti globali, direbbe Sebastian Conrad [2]. Nella sostanza storica, viene spontaneo chiedersi, cosa conosciamo di questa grande realtà asiatica, delle grandi esperienze storiche che hanno generato questo popolo caratterizzato da una complessità di variegate genti?

Da quanto detto finora si comprende come sia inevitabile (oggi più di ieri) ampliare lo sguardo su questo mondo, giudicato più che pensato in termini di civiltà, affidato prevalentemente al giudizio occasionale, all'interpretazione personale di quanti vivono la tragedia dell'epidemia legata al "coronavirus". Se solo si pensasse che tutta l'evoluzione di questo mondo (al pari dei nostri mondi occidentali), che parte dalle culture neolitiche della Cina del Nord (di cui abbiamo notizie scientificamente vagliate) per giungere agli inizi del secondo millennio fino all'Impero centralizzato dei Ch'in e degli Han (dinastie imperiali), si compie sullo sfondo di un lento, ma progressivo modificarsi dei rapporti tra l'uomo e l'ambiente naturale. Con riferimento a quest'ultimo punto, si dimentica spesso (e qui siamo in tema con lo sviluppo del "Coronavirus", credo) che questa civiltà si sia evoluta anche grazie all'interazione (meglio sarebbe dire, forse,

addomesticamento?) con gli animali, il cui risultato storico – ci confermano i primi volumi della *Cambridge History of China*, Cambridge, 1979 e ss. – fu l'eliminazione (causa infezioni legate alla diffusione di microrganismi patogeni) di esseri umani accanto ad alcune specie animali. Ciò riguardò anche la selezione naturale avvenuta tra uomini e piante (si pensi agli avvelenamenti provocati dall'ingerire erbe poco note e, pertanto, non commestibili), da cui derivano i progressi nelle coltivazioni del suolo. Si tratta di fatti illuminanti, poiché riguardano questioni di fondo, attraverso le quali si giunge alla conoscenza di una civiltà e del suo sviluppo storico e culturale. Ovviamente, stiamo parlando di un processo storico che si è sviluppato per tappe: inizialmente, una piccola conquista (direi con Chang Kwang-Chih [3]), della natura da parte dell'uomo, dal Neolitico fino al termine dell'età del bronzo; successivamente, con il propagarsi dello scioglimento del ferro (siamo intorno al 500 a.C.) si ha un rapido e più o meno completo cambiamento del paesaggio della Cina nella zona che va dalle steppe del Nord ed il bacino dello Yang-tze. Questa è l'epoca in cui la Cina assume le dimensioni di quel grande impero agricolo sopravvissuto fino agli anni Sessanta dello scorso secolo [4]. Questo sviluppo fu determinato anche da due notevoli fatti tecnici, a cui seguirono profonde trasformazioni: la fusione del bronzo (siamo all'origine della civiltà cinese) e quella del ferro. A quest'ultima conquista tecnica si lega la messa a coltura di tutte le pianure ruotanti intorno al territorio cinese ed il rapido arricchimento di questo mondo. Ma tutto ciò costò anche molte vite umane. Con il modificarsi dell'ambiente naturale per effetto del progresso tecnico, si modificò anche l'apparato fisiologico dei cinesi – ciò è opportuno ricordarlo con Chang Kwang-Chih – accanto alla densità demografica, che dopo un periodo di rilevante



flessione, grazie alla rinnovata produzione e alla evoluzione tecnica, cominciò progressivamente a risalire. Infine, non si dimentichi che tra il Neolitico ed il successivo periodo sembra sia comparsa l'agopuntura, uno degli strumenti della scienza medica cinese utilizzata per contrastare soprattutto il dolore. L'agopuntura, è noto, si pone anche come il risultato di molte scuole di pensiero, (la scuola dei Dotti o Letterati, la Scuola del Tao o Taoista e la Scuola Yin-Yang o Naturalista etc.), il cui confronto portò alla definizione di alcuni concetti basilari della cultura cinese in campo medico, formando così una sottile trama filosofico-scientifica ancora oggi in uso.

Ora, lasciando «la prima civiltà cinese» e le relative «prospettive antropologiche» della stessa possiamo rivolgere il nostro sguardo a Marco Pòlo e la relazione dei suoi viaggi in Estremo Oriente compiuti dal 1271 al 1295. Infatti, qualche ulteriore spunto di conoscenza di questo mondo e del suo vivere in comunità ci proviene dal «Milione» di Marco Pòlo (o,

come pure viene chiamato, *La descrizione del mondo* o *Libro delle meraviglie*), trattato geografico, in cui in non pochi casi la storia prevale. Al 98° capitolo o racconto Pòlo ci informa, ad esempio, sul «Come 'l Grande Kane [aiuta] sua gente quando (è) pistolenza di biade». Il capitolo è interessante ed in chiusura di queste brevi considerazioni vale la pena riportarlo nella sua interezza, ciò anche per meglio apprezzare gli orientamenti di governo di questa grande civiltà asiatica.

«Or sappiate ancora per verità che 'l Grande Sire manda messaggi per tutte sue province per sapere di suoi uomini, s'egli àno dano di loro biade, o per difalta di tempo o di grilli, o per altra pistilenza. E s'egli truova che alcuna sua gente abbia questo danaggio, egli no gli fa ttorre trebuto ch'egli debbono dare, ma falli donare di sua biada, acciò ch'abbiano che seminare e che mangiare. E questo è grande fatto d'un signore a farli. E questo fa lo state. Lo verno fa cercare se ad alcuna gente muore sue besti', e fae lo somigliante. Così sostiene lo Grande Sire sua gente (...) [5].»

References

- [1] cfr. *La Cina antica. Dalle origini all'Impero*, trad it. Milano, il Saggiatore, 1971, p. 7
- [2] cfr. *Storia globale. Un'introduzione*, trad. it., Roma, Carocci, 2015, pp. 18-19
- [3] *Early Chinese Civilization: Anthropological Perspectives*, Cambridge – Mass. - London 19
- [4] su tutto ciò cfr. Genet, *La Cina antica*, cit., pp.8-9
- [5] Marco Polo, Milione, *Le divisament dou monde*, a cura di Gabriella Ronchi. Introduzione di Cesare Segre, Milano, Arnoldo Mondadori Editore, 1982, pp. 133-34.



LA VITA AI TEMPI DEL COVID-19: I CAMBIAMENTI, LE SFIDE, LE ATTESE

Domenico Cassano

Neuro-psichiatra, Specialista ambulatoriale neurologo, ASL SA

I tempi che stiamo vivendo passeranno di certo alla storia come “l’era Covid-19” in riferimento alla pandemia da Coronavirus dichiarata dall’OMS “la sesta emergenza sanitaria pubblica di interesse internazionale”.

Oltre a provocare una grave sindrome respiratoria ad insorgenza acuta ed evoluzione potenzialmente fatale, lo spiccato neurotropismo del virus spiega il possibile esordio con sintomi neurologici (cefalea, perdita di coscienza, crisi epilettiche, ageusia, iposmia, disfagia e stroke), talora non riconosciuti perché mascherati dal più vistoso quadro respiratorio. Ciò ha implicato un forte coinvolgimento della figura del neurologo ospedaliero e territoriale, dato l’elevato numero di pazienti con complicanze neurologiche acute, post-acute ed elevata disabilità a lungo termine.

Nel nostro paese, tra i più colpiti, profonde sono state le ripercussioni sulle attività produttive, sugli stili di vita e sulla tutela della salute delle persone.

Un duro colpo è stato inferto all’organizzazione del Sistema Sanitario Nazionale, impreparato ad affrontare un’emergenza di tale portata. Si è posta, difatti, la necessità di aumentare repentinamente il numero di posti letto in terapia intensiva, talora trasformando reparti di ordinario ricovero in unità Covid-dedicate, sottoponendo oltremodo il personale a estenuanti sforzi e sacrifici.

Per quanto concerne l’assistenza sanitaria, la riorganizzazione di molte unità di cure intensive (Stroke units, UTIC, etc.) in Centri Covid ha implicato che un numero ridotto di soggetti con patologie acute di usuale emergenza potesse ricevere ospedalizzazione e trattamento adeguati.

In aggiunta, data l’epidemia in atto, il timore del contagio ha notevolmente limitato il ricorso all’ospedale anche per chi necessitava di un trattamento acuto per eventi vascolari, cardiaci e neurologici. Lungo tutta la penisola si è registrata, di fatto, una drastica riduzione degli accessi al Pronto Soccorso (circa il 70%), sostituito per l’occorrenza col telefono e la Farmacia.

Altrettanto dicasi per la Medicina del Territorio che ha assistito a un vistoso calo delle prestazioni verso individui affetti da patologie croniche, finanche gravi, o abbisognevoli di misure preventive di varia natura.

Gli stessi pazienti afferenti ai Centri cefalea hanno subito discontinuità nell’assistenza e nelle cure con sospensione dei protocolli di trattamento sia ordinari (tossina botulinica) che sperimentali (anticorpi monoclonali).

La conseguenza è un prevedibile effetto boomerang sulla richiesta di assistenza al momento della riapertura dei servizi sanitari: un sovraffollamento tale da incidere significativamente sui tempi di attesa, con impatto negativo sulle cure dei pazienti. Al presente, non è chiaro in che modo si potrà affrontare questa nuova emergenza ma di certo sarà necessaria una riorganizzazione ex novo da parte delle strutture sanitarie.

In conclusione, la pandemia da Coronavirus ha travolto le nostre esistenze, disegnando, d’improvviso e in maniera del tutto inattesa, uno scenario in cui - parafrasando Giancarlo Majorino - “siamo tutti malsicuri”, abbienti e meno abbienti. L’antropologo Joseph Campbell suggerisce che “dobbiamo essere disposti a liberarci della vita che abbiamo pianificato per poter vivere la vita che ci aspetta”.



Due sono le somme verità derivabili da questo evento: l'enorme giovamento che un'intera comunità può trarre dalla *buona* politica e, soprattutto, l'estrema importanza della coesione sociale.

Davanti a noi si dispiega un futuro incerto, tutto da ricostruire, ma solo se ispirato ai

grandi valori umani potremo guardare ad esso con gli occhi della speranza, che Agostino da Ippona definiva "la memoria del futuro", e che per gli uomini di buona volontà è sempre l'ultima a morire.



COVID-19: IL DRAMMA DELLA SOLITUDINE

Aurelio Musi

Ordinario di Storia Moderna, Università di Salerno

Due apparenti ossimori, ossia contraddizioni in termini, riassumono i volti di Napoli al tempo del Covid-19 dopo i decreti governativi che hanno serrato l'Italia: la negativa normalità; la positiva emergenza; la sregolatezza come quasi naturale abitudine del vivere quotidiano, la capacità di ritrovare il senso della disciplina nello stato di eccezione.

La negativa normalità sono le aggressioni e gli sputi in faccia a due eroi della sanità in emergenza; gli incoscienti raduni giovanili e rave-party nonostante i divieti e i rischi concreti di contagio; il mercato nero e abusivo delle false mascherine e dei liquidi disinfettanti; le aggressioni ai vigili che compiono il loro dovere; i cumuli di spazzatura che ricordano i giorni bui della crisi dei rifiuti.

La positiva emergenza sono le ordinate file dei cittadini a distanza di sicurezza davanti ai supermercati, ai negozi alimentari, alle farmacie; le chiacchiere, gli sguardi rassegnati, i commenti, a volte autoironici, a volte preoccupati, di chi attende paziente il proprio turno, quasi a voler trasmettere all'universo mondo il bisogno ineliminabile della comunicazione; le strade della città, vuote di auto e di pedoni, segnale tangibile, certo, del timore del contagio, ma anche del rispetto sostanziale dello Stato e delle istituzioni da parte di un popolo che uno stereotipo duro a morire vorrebbe in perenne conflitto con i propri governanti e scarsamente dotato di senso civico; il pugno di ferro dello sceriffo governatore che questa volta tuona a ragione e azzecca i provvedimenti necessari; lo scatto

delle istituzioni che riescono finalmente a far funzionare i controlli; la sanificazione, forse, alquanto tardiva, di mezzi pubblici e strade; il lungomare finalmente "liberato" davvero, visibile in tutto il suo straordinario splendore, abbagliante in queste giornate di precoce primavera; la generosità dei cittadini che assistono anche economicamente gli operatori sanitari allo stremo; medici, infermieri, impegnati al massimo nonostante i limiti ben noti delle strutture sanitarie, i tagli inconsulti di interi reparti, la dissennata programmazione; ricercatori capaci di dialogare con i loro colleghi italiani e stranieri mettendo a frutto le loro competenze per indagare sulla natura del Covid-19 e mettere a punto le terapie più adeguate.

A conti fatti e alla luce di questo semplice e approssimativo inventario qui proposto, il saldo del bilancio è ampiamente positivo. A parte le pecore nere presenti ad ogni latitudine, la maggioranza dei cittadini sta rispondendo responsabilmente allo stato di eccezione di cui tutti dobbiamo prendere atto.

Tuttavia c'è un dramma nel dramma su cui vale la pena di riflettere e di cui tutti dovremmo farci carico e pensare ai possibili rimedi: è il dramma della solitudine. L'espressione, alquanto sinistra per la verità, "controlli anti-socialità" come dispositivo necessario e sacrosanto per fronteggiare l'emergenza virus e il martellante slogan "io resto a casa" sono stati ormai introiettati nella mentalità collettiva, nei comportamenti quotidiani della maggioranza e hanno attivato, a diversi livelli, meccanismi di reazione a



autoregolazione. Ma non tutti godono di questi privilegi, non tutti possono permetterseli.

Donne e uomini soli saranno sempre più soli nell'emergenza del Covid-19. E si può morire in solitudine ma anche per solitudine.



AINATnews

COMITATO DI REDAZIONE

Direttore editoriale: Roberto Tramutoli

Direttore responsabile: Domenico Cassano

Redattore capo: Gennaro Cascone

Componenti: Carlo Alberto Mariani, Vincenzo Mascia, Francesco Rodolico, Renato Sambati



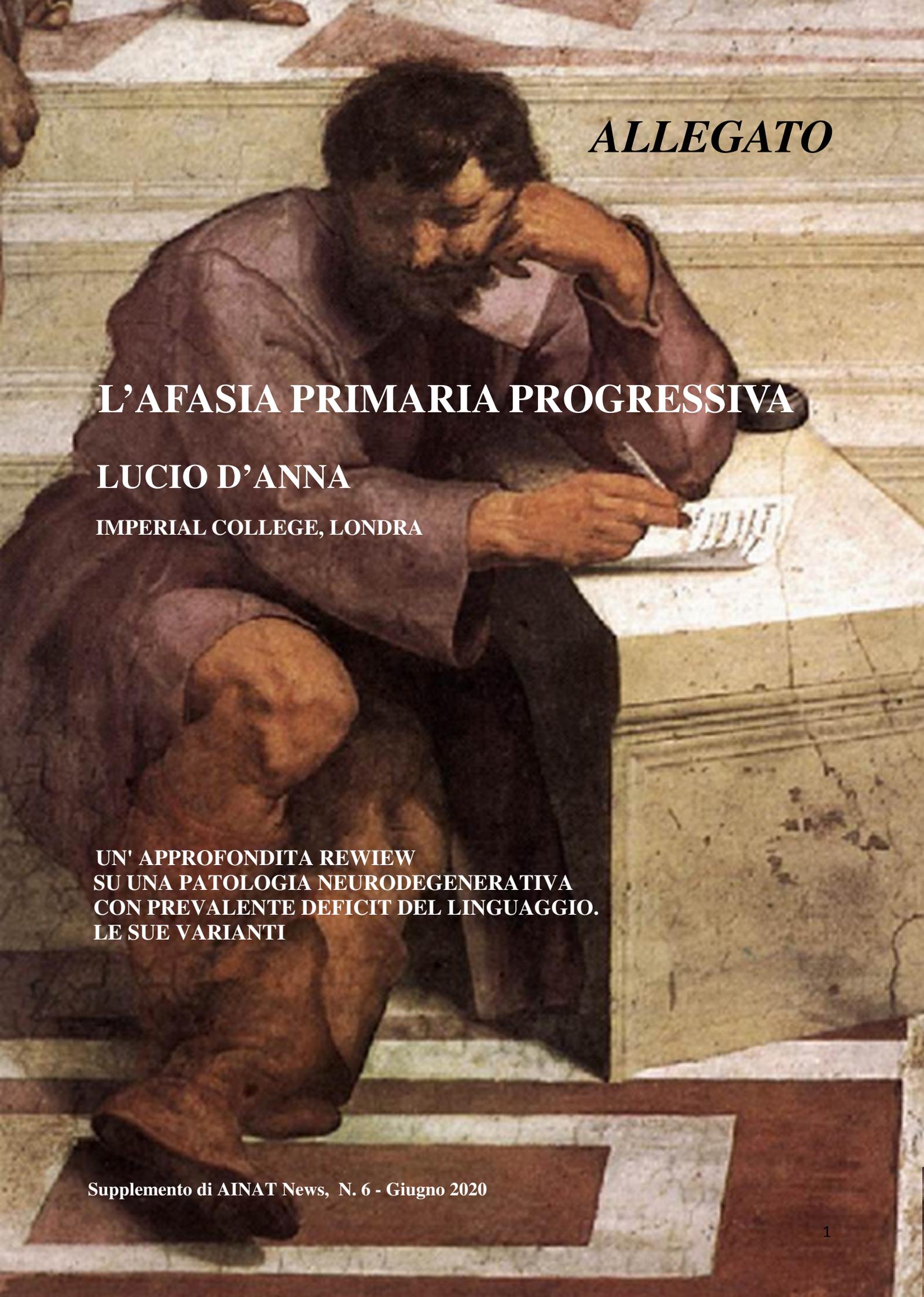
25 giugno

**Auguri di buon compleanno al nostro Presidente,
Domenico Cassano.**

Grazie

per l'intenso e costante impegno profuso!





ALLEGATO

L'AFASIA PRIMARIA PROGRESSIVA

LUCIO D'ANNA

IMPERIAL COLLEGE, LONDRA

**UN' APPROFONDITA REVIEW
SU UNA PATOLOGIA NEURODEGENERATIVA
CON PREVALENTE DEFICIT DEL LINGUAGGIO.
LE SUE VARIANTI**

Supplemento di AINAT News, N. 6 - Giugno 2020

ALCUNI CENNI SULL'AUTORE



Lucio D'Anna, MD, PhD, nel 2017 ha conseguito il dottorato in Neuroscienze cliniche presso il King's College di Londra discutendo una tesi dal titolo "*White matter disconnection in frontal lobe disorders*". Oggetto della sua ricerca è lo studio delle basi neuroanatomiche dei deficit comportamentali e cognitivi in tre disturbi che colpiscono i lobi frontali: afasia progressiva primaria, disturbo dello spettro autistico e malattia dei motoneuroni.

Il primo progetto, chiamato "*Reti fronto-temporali e sintomi comportamentali nell'afasia progressiva primaria*", è stato condotto in collaborazione con il prof. Marsel M. Mesulam e la prof.ssa Emily Rogalski della Northwestern University di Chicago (USA). Per questo lavoro, gli è stato assegnato l'*International Scholarship Award* dall'American Academy of Neurology nel 2015 e il *Best PhD Paper Award* dal King's College London nel 2016. I risultati sono stati pubblicati come primo autore sulla rivista *Neurology* e hanno ricevuto la copertina del numero di aprile 2016 di *Neurology*.

Il secondo progetto è "*Reti frontali negli adulti con disturbo dello spettro autistico*", i cui risultati sono stati pubblicati sulla rivista *Brain*.

Il terzo progetto è "*Correlati neuronali dei sintomi cognitivi e comportamentali nella sclerosi laterale amiotrofica*". Questo lavoro è attualmente presentato come primo autore per la peer review di *Neurologia*.

Nel complesso, i risultati della sua tesi indicano che il danno a specifiche strutture della sostanza bianca del lobo frontale potrebbe manifestarsi con anomalie in diversi aspetti del comportamento sociale e della cognizione. Queste considerazioni aiuteranno ad ampliare la nostra comprensione della funzione del lobo frontale al di là delle funzioni motorie e del linguaggio.

In copertina: particolare de *La Scuola di Atene* di Raffaello Sanzio (1509-1515), Stanze vaticane, raffigurante il filosofo Eraclito nelle sembianze di Michelangelo.

Supplemento di AINAT News, N. 6 - Giugno 2020

AINAT - Associazione Italiana Neurologi Ambulatoriali Territoriali

L'ATROFIA PRIMARIA PROGRESSIVA

Lucio D'Anna^{1,2} MD, PhD.

1 Department of Stroke and Neuroscience, Charing Cross Hospital, Imperial College London NHS Healthcare Trust, London, United Kingdom.

2 Division of Brain Sciences, Department of Medicine, Hammersmith Campus, Imperial College London, London, United Kingdom.

Introduzione

Un deficit progressivo del linguaggio associato ad atrofia dell'emisfero sinistro frontale e temporale è stato descritto già nel 1880 da Pick [1]. In tempi più recenti Mesulam ha descritto una serie di casi come 'afasie lentamente progressive' (slowly progressive aphasia, 1982), rinominandole in seguito afasia progressiva primaria (PPA) [2] (Tabella 1).

Tabella 1. Criteri diagnostici dell'afasia primaria progressiva [3]

Inclusion criteria 1-3 must be answered positively for PPA diagnosis	Exclusion criteria 1-4 must be answered negatively for PPA diagnosis
1. Most prominent clinical features is difficulty with language	1. Pattern of deficit is better accounted for by other nondegenerative nervous system or medical disorders
2. These deficits are the principal cause of impaired daily living activities	2. Cognitive disturbances is better accounted for by a psychiatric diagnosis
3. Aphasia should be the most prominent deficits at symptoms onset and for the initial phases of the disease	3. Prominent initial episodic memory, visual memory and visuoperceptual impairments
	4. Prominent, initial behavioural disturbance

Nel 1975 sono gli studi di Warrington, che descrive un progressivo disturbo della memoria semantica, ad introdurre una specificità di questa forma particolare di afasia [4]. Anche Snowden et al. [5] descrivono questa condizione clinica, conferendole il

nome di demenza semantica. Nei primi anni del 1990 Hodges e colleghi costituiscono una caratterizzazione più definita e completa della demenza semantica [6]. In seguito, Grossman et al. [7] dimostrano la presenza di una differente forma di disturbo progressivo del linguaggio, e utilizzano il termine di afasia non fluente progressiva.

In relazione alla degenerazione frontotemporale vengono quindi sviluppati criteri diagnostici da un Consensus Meeting Internazionale. Per almeno 2 decenni sono stati classificati casi di PPA suddividendoli genericamente tra demenza semantica e afasia progressiva non fluente, o in alcuni studi venivano suddivisi tra 'fluenti' e 'non fluenti'. Questa concezione binaria delle afasie non sembrava sufficiente per classificare tutti i casi di PPA: molti pazienti non erano inquadrabili, se non con forzature, nei criteri fin qui proposti [2]. Per questo motivo una terza variante clinica venne descritta, in modo chiaro ed empirico, nominata logopenica da Gorno-Tempini et al. nel 2011 [8].

Secondo i nuovi criteri diagnostici del 2011, in seguito alla proposta di diagnosi di PPA, particolari e specifici aspetti linguistici sono esaminati per indicarne la variante. I principali domini linguistici considerati sono aspetti dell'eloquio (grammatica, articolazione, errori fonologici, latenze), ripetizione, comprensione di frasi e singole parole, denominazione su confronto, conoscenza semantica, lettura e scrittura. Una valutazione neuropsicologica clinica è necessaria per indicare la variante della PPA. La classificazione della PPA in una delle tre varianti necessita di un'indagine a 3 livelli: clinica, attraverso l'utilizzo delle neuroimmagini e patologica (per individuare il processo biologico sottostante, sia esso di matrice FTLD o AD).

Nonostante le migliorie proposte e gli avanzamenti clinici positivi, non sono ancora stati rese chiaramente definite le presentazioni cliniche, e su di esse manca ancora un netto accordo.

Non viene ancora adottato uno schema comune di classificazione tra i centri scientifici preposti allo studio delle caratteristiche cognitive, neuroanatomiche e molecolari delle basi della PPA. E' ora necessaria una raccolta dati, la più vasta possibile, coinvolgente aspetti clinici, neuroanatomici, autoptici, genetici, per permettere una migliore determinazione e per individuare il migliore approccio per predire gli sviluppi della patologia. Nei prossimi anni si cercheranno altri biomarcatori, che diventeranno essenziali allo sviluppo di nuove terapie disease-modifying.

Variante non-fluente/agrammatica della PPA

I criteri per la variante non-fluente/agrammatica sono riassunti nella tabella 2 [8]. L'agrammatismo e l'eloquio 'faticoso' sono il nucleo centrale, e infatti è richiesto almeno uno dei due. L'agrammatismo si presenta con frasi brevi e semplici, ricche di omissioni di morfemi grammaticali (funtori, flessioni). L'eloquio è lento, difficoltoso. E' presente aprassia verbale, spesso il disturbo più comune, da non confondere con un deficit articolatorio. L'esclusione del deficit prettamente motorio è qui utile per differenziare facilmente la nfPPA con la degenerazione cortico-basale e la paralisi sopranucleare progressiva [8]. Sono qui assenti rigidità e tremore, sebbene una lieve aprassia o una lentezza nei movimenti fini delle dita non esclude la PPA. Le

neuroimmagini mostrano anomalie nella regione fronto-□-insulare posteriore sinistra, nel giro frontale inferiore, nell'insula, nella corteccia premotoria e nelle aree supplementarie. Basandosi sulla letteratura, spesso i pazienti affetti da nfPPA mostrano un pattern patologico di tipo FTLDTau o, meno spesso, FTLD-□-TDP. Uno studio di Croot et al. [9] ha dimostrato come l'aprassia del linguaggio e gli errori fonologici non differenziano in modo specifico e sensibile le forme di variante logopenica e non fluente/agrammatica, rendendo ostica la divisione neuropsicologica delle due forme.

Tabella 2. Criteri diagnostici variante agrammatica/non fluente afasia primaria progressiva [8]

I. Clinical diagnosis of nonfluent/agrammatic variant PPA
At least one of the following core features must be present:
1. Agrammatism in language production
2. Effortful, halting speech with inconsistent speech sound errors and distortions (apraxia of speech)
At least 2 of 3 of the following other features must be present:
1. Impaired comprehension of syntactically complex sentences
2. Spared single-word comprehension
3. Spared object knowledge
II. Imaging-supported nonfluent/agrammatic variant diagnosis
Both of the following criteria must be present:
1. Clinical diagnosis of nonfluent/agrammatic variant PPA
2. Imaging must show one or more of the following results:
a. Predominant left posterior fronto-insular atrophy on MRI or
b. Predominant left posterior fronto-insular hypoperfusion or hypometabolism on SPECT or PET
III. Nonfluent/agrammatic variant PPA with definite pathology
Clinical diagnosis (criterion 1 below) and either criterion 2 or 3 must be present:
1. Clinical diagnosis of nonfluent/agrammatic variant PPA
2. Histopathologic evidence of a specific neurodegenerative pathology (e.g., FTLDTau, FTLDTDP, AD, other)
3. Presence of a known pathogenic mutation

Abbreviations: AD = Alzheimer disease; FTLDTau = frontotemporal lobar degeneration; PPA = primary progressive aphasia.

Variante Semantica della PPA

La variante semantica si è dimostrata essere la variante più facilmente identificabile e meglio caratterizzata delle PPA. I criteri sono riassunti nella tabella 3[8]. Presenza di anomie e deficit di comprensione di singole parole sono gli aspetti centrali, essenziali entrambi per la diagnosi. La variante semantica comporta anche un deficit di denominazione, molto più severo rispetto alle altre varianti di PPA e alle altre malattie neurodegenerative che causano afasia, che si nota in particolar modo quando vengono risparmiate le altre funzioni linguistiche. Severo anche il deficit di comprensione di parole singole, specialmente per quelle a bassa frequenza. Nelle fasi iniziali è spesso questo sintomo ad accompagnare l'anomia. Scarsa comprensione di singole parole è frequentemente uno dei primi sintomi nonché la più eclatante manifestazione del deficit semantico che causa difficoltà nel riconoscimento di oggetti e persone, anche quando lo stimolo viene presentato tramite rappresentazioni non visive. Dislessia superficiale (di difficile riconoscimento nella nostra lingua, molto più evidente nella lingua inglese) e disgrafia sono aspetti della variante semantica e si traducono in difficoltà di lettura e scrittura, più facilmente identificabili tramite l'utilizzo di non parole. Sono risparmiate la ripetizione e il motor speech. Anatomicamente la variante semantica si presenta con atrofia ventrale e laterale di entrambi i lobi temporali anteriori, sebbene il danno sia (solitamente) più marcato a sinistra. Per quanto riguarda la patologia sottostante, la letteratura al momento si orienta verso la FTL-D-PPA.

Tabella 3. Criteri diagnostici variante semantica afasia primaria progressiva [8]

I. Clinical diagnosis of semantic variant PPA
Both of the following core features must be present:
1. Impaired confrontation naming
2. Impaired single-word comprehension
At least 3 of the following other diagnostic features must be present:
1. Impaired object knowledge, particularly for low-frequency or low-familiarity items
2. Surface dyslexia or dysgraphia
3. Spared repetition
4. Spared speech production (grammar and motor speech)
II. Imaging-supported semantic variant PPA diagnosis
Both of the following criteria must be present:
1. Clinical diagnosis of semantic variant PPA
2. Imaging must show one or more of the following results:
a. Predominant anterior temporal lobe atrophy
b. Predominant anterior temporal hypoperfusion or hypometabolism on SPECT or PET
III. Semantic variant PPA with definite pathology
Clinical diagnosis (criterion 1 below) and either criterion 2 or 3 must be present:
1. Clinical diagnosis of semantic variant PPA
2. Histopathologic evidence of a specific neurodegenerative pathology (e.g., FTLT-tau, FTLT-TDP, AD, other)
3. Presence of a known pathogenic mutation

Variante logopenica della PPA

E' la più recente variante descritta. I criteri sono riassunti nella tabella 4. Recupero lessicale e ripetizione di frasi sono i criteri principali, insieme agli errori fonologici commessi durante l'eloquio[9]. Frequenti inceppi, sintomi di difficoltà di recupero lessicale, si rendono evidenti durante l'eloquio, che è lento e ricco di pause. Non si rileva franco agrammatismo. Non si rileva presenza di aprassia verbale, e sono quest'ultima e la mancanza di agrammatismo la principale differenza con la nfPPA. La teoria di base è che ci sia un deficit fonologico di memoria a breve termine verbale, meccanismo chiave nella variante logopenica, che causa difficoltà significative di ripetizione di parole e/o frasi. A volte questo stesso meccanismo influenza una corretta comprensione verbale. Le neuroimmagini mostrano anomalie nella giunzione parieto-□- temporale sinistra, temporale posteriore, supramarginale e nel giro angolare. Recenti evidenze cliniche hanno dimostrato come la patologia sottostante sia la malattia di Alzheimer al punto che alcuni autori la definiscono variante linguistica dell'Alzheimer.

Tabella 4. Criteri diagnostici variante logopenica afasia primaria progressiva [8].

I. Clinical diagnosis of logopenic variant PPA
Both of the following core features must be present:
1. Impaired single-word retrieval in spontaneous speech and naming
2. Impaired repetition of sentences and phrases
At least 3 of the following other features must be present:
1. Speech (phonologic) errors in spontaneous speech and naming
2. Spared single-word comprehension and object knowledge
3. Spared motor speech
4. Absence of frank agrammatism
II. Imaging-supported logopenic variant diagnosis
Both criteria must be present:
1. Clinical diagnosis of logopenic variant PPA
2. Imaging must show at least one of the following results:
a. Predominant left posterior perisylvian or parietal atrophy on MRI
b. Predominant left posterior perisylvian or parietal hypoperfusion or hypometabolism on SPECT or PET
III. Logopenic variant PPA with definite pathology
Clinical diagnosis (criterion 1 below) and either criterion 2 or 3 must be present:
1. Clinical diagnosis of logopenic variant PPA
2. Histopathologic evidence of a specific neurodegenerative pathology (e.g. AD, FTLT-tau, FTLT-TDP, other)
3. Presence of a known pathogenic mutation

Neuropsicologia delle PPA

Nei criteri proposti da Gorno Tempini nel 2011[8] per l'identificazione e la classificazione nelle tre varianti di PPA la neuropsicologia acquista un ruolo chiave. Chare et. al.[10] hanno provato a condurre uno studio retrospettivo sulle diagnosi di PPA del loro centro di Londra, correlando la diagnosi clinica con la clinicopatologia risultante da osservazioni port-mortem. Ciò che emerge è un quadro molto complesso, più complesso di quello teorizzato da Gorno-Tempini[8, 11]. Le diagnosi di bvFTD e svPPA non sono cambiate se non in un 10% dei casi, dimostrando come i criteri di Rascovski et al.[12] e la descrizione della variante semantica della PPA siano validi, e di come le due patologie siano ben identificabili clinicamente. Al contrario, il 51% dei casi di nfPPA sono stati riclassificati come IPPA, con l'aprassia del linguaggio e la ripetizione di frasi ad assistere nell'identificazione. Come ci si aspettava, la Malattia di Alzheimer è la prima causa del fenotipo clinico di IPPA, arrivando a coprire il 77% dei casi del campione, mentre il 10% dei bvFTD, il 15% delle sPPA e il 30% delle nfPPA erano causate da AD. Da analisi ancora più approfondite si è attestato che agnosia, errori fonologici e aspetti neuropsichiatrici differiscono con un buon grado di precisione FTD dall'AD. Inoltre, sintomi quali disinibizione, preferenze nella scelta del cibo e denominazione non aiutano a distinguere tra le varie sindromi di FTD. Nella tabella sottostante (Tab. 5) ritroviamo catalogati tutti i sintomi linguistici cognitivi e neuropsichiatrici coinvolti nella FTLD: in grassetto sono evidenziati quelli più specifici nell'identificazione delle varianti.

Tab. 5. Analisi di frequenza di presentazione dei sintomi cognitivi e comportamentali delle forme di bvFTD e PPA

Table 1 Demographics and the proportion of cases in each group with the main clinical features of the new FTD clinical phenotypes					
	bvFTD (N=66)	sv-PPA (N=31)	nfv-PPA (N=16)	lv-PPA (N=22)	p Value
% male/% female	65/35	56/43	65/35	86/14	0.14
Age at onset (years)	57 (10)	61 (7)	65 (8)	62 (9)	0.004
Age at diagnosis (years)	61 (9)	65 (7)	70 (8)	66 (8)	0.002
Age at death (years)	66 (10)	73 (7)	75 (7)	71 (8)	<0.0001
Duration from onset (years)	9 (5)	12 (4)	10 (3)	9 (3)	0.012
Duration from diagnosis (years)	5 (3)	8 (3)	6 (2)	5 (4)	0.001
Behavioural features					
Disinhibition	98	59	18	55	–
Apathy	65	47	41	45	–
Loss of empathy	33	28	18	14	–
Stereotyped behaviours	95	72	24	28	*
Alt. food pref.	58	50	41	23	–
Executive deficits	59	25	6	0	*
Language features					
Word finding	45	84	71	100	*
Apraxia of speech	5	6	94	32	*
Agrammatism	0	0	53	14	*
Naming	30	97	71	86	–
Single word comp	5	84	18	18	*
Object agnosia	2	34	0	5	–
Phonologic errors	2	9	71	73	*
Word rep	0	0	53	64	*
Sentence rep	2	6	35	68	*
Sentence Comprehension	23	72	88	68	–
Surface dyslexia	11	81	71	64	*
Motor features					
Parkinsonism	18	3	6	9	–
Apraxia	23	0	24	36	–
Gait disturbance	12	3	12	9	–
Orobuccal apraxia	8	3	24	0	*
Neuropsychiatric features					
Delusions	14	9	6	9	–
Hallucinations	20	6	6	14	–
Other features					
Prosopagnosia	3	47	0	5	*
Rigidity of thought	41	38	12	18	–
Irritability	33	50	47	45	–
Aggression	30	28	12	18	–

*Features with high (>80%) and low (<20%) prevalences indicated and the patterns of features discriminating each clinical subtype statistically identified in bold (Wilks' lambda=0.024, p<0.0001).
bvFTD, behavioural variant frontotemporal dementia; lv-PPA, logopenic variant-primary progressive aphasia; nfv-PPA, non-fluent/agrammatic variant-PPA; sv-PPA, semantic variant-PPA.

Innanzitutto l'età: l'esordio della variante comportamentale anticipa di circa 5 anni le forme linguistiche, scendendo sotto la sesta decade, così come il decesso, che avviene, conseguentemente, in media sotto la settima decade. La disinibizione comportamentale e verbale è più caratteristica della bvFTD, ma la troviamo presente anche nella variante semantica e nella logopenica, non risultando un sintomo netto di bvFTD. L'unico sintomo comportamentale che distingue le varianti è la comparsa di

stereotipie e comportamenti ossessivo-compulsivi, presenti massivamente nella bvFTD. Anche i deficit a carico delle funzioni esecutive caratterizzano la forma comportamentale. La denominazione e la capacità di recupero lessicale sono sintomi presenti quasi trasversalmente nelle forme semantica e logopenica. Questo dato è molto importante perché si riteneva che fosse la demenza semantica la variante più caratterizzata da un deficit di denominazione. La prosopoagnosia è spesso presente in pazienti con variante semantica, ed è l'unico sintomo neuropsichiatrico a distinguere significativamente le forme di FTD.

Nella pratica clinica la batteria standard neuropsicologica esamina le funzioni cognitive superiori (attenzione, funzioni esecutive, linguaggio, memoria, prassie e capacità visuo-spaziali) tramite precisi strumenti psicometrici, tarati e standardizzati sulla popolazione italiana. I pazienti che afferiscono al nostro ambulatorio di neuropsicologia vengono prima visitati dal neurologo, il quale richiede una valutazione cognitiva generale o dominio-specifica: solitamente in prima battuta vengono somministrati i 14 test che esaminano tutte le funzioni cognitive, mentre in un secondo momento è possibile utilizzare test dominio-specifici cercando di individuare deficit cognitivi particolari e suggestivi di una particolare sindrome. Attraverso l'osservazione delle performance ai test elencati e l'interpretazione dei punteggi risultati dalle prove, è possibile identificare un particolare profilo cognitivo del paziente: questo dato viene affiancato alle neuroimmagini, ai dati anamnestici, ai dati clinici e liquorali del paziente, al fine di giungere alla diagnosi che più corrisponde al fenotipo clinico.

Figura 1. Schema riassuntivo per differenziare le varianti dell'afasia primaria progressiva sulla base di un bed-side assessment [13].

Comprehension	<p>Agrammatic (PPA-G) Syntax and the use of word endings that modify tense or number are abnormal. Phrase structure is impoverished. Fluency is usually low. Speech may be effortful and apraxic, and may contain word-finding hesitations. Repetition of phrases and sentences, and comprehension of syntactically complex sentences may be impaired but single-word comprehension is preserved. Naming may or may not be impaired. The left IFG is almost always a region of peak atrophy. The most common pathology is FTLD with tauopathy.</p>	<p>Logopenic (PPA-L) Word-retrieval pauses lead to variable loss of fluency, usually accompanied by anomia. In contrast to PPA-G, fluency may appear normal during small talk. Circumlocutions and phonemic paraphasias are common. Grammar and single-word comprehension are preserved. Patients in this quadrant can be divided into two groups on the basis of the integrity of repetition. The posterior (temporoparietal) part of the language network is a region of peak atrophy. The pathology is most commonly of the Alzheimer type.</p>
	<p>Mixed (PPA-M) The defining feature is the combination of comprehension and grammar impairments of nearly equal severity at relatively early stages of the disease. Peak atrophy sites are seen in the IFG as well as the ATL. The pathology is usually of the Alzheimer type.</p>	<p>Semantic (PPA-S) There is prominent impairment of single word comprehension. Naming is severely impaired and reflects word comprehension as well as retrieval failures. Grammar and repetition are preserved. Speech is vague and may contain semantic paraphasias and circumlocutions. Peak atrophy is located in the ATL. The pathology is usually FTLD-TDP of type C.</p>
	Poor	Good
	Grammaticality	

Neuropatologia e genetica della PPA

Attualmente col termine degenerazione lobare frontotemporale si indicano tutti i cambiamenti patologici macroscopici e microscopici riscontrabili all'esame istologico di campioni autoptici prelevati da pazienti affetti da FTLD[13, 14].

Il cervello di soggetti affetti da FTLD è caratterizzato dalla presenza di diversi quadri di atrofia dei lobi temporali e frontali anteriori. Sono stati descritti differenti patterns di atrofia che sono correlabili con particolari fenotipi clinici; ad esempio un'atrofia

relativamente simmetrica dei lobi frontali e dei lobi temporali anteriormente è associata prevalentemente con la FTD. La presenza di atrofia asimmetrica del lobo temporale anteriore inferiore di sinistra è associata alla demenza semantica (SD).

Grazie al progredire delle tecniche di immunoistochimica è stato possibile identificare le categorie di FTLD, poiché classificate in base alle lesioni e al tipo d'inclusione patologica, che si deposita all'interno delle cellule nervose.

Circa il 40% dei pazienti all'esame immunoistologico mostra inclusioni tau-positivo; questi includono quei casi di malattia associati a mutazioni che cadono nel gene *MAPT* [15, 16]. I pazienti che presentano queste caratteristiche istologiche rientrano nella categoria definita di FTLD- τ -T (FTLD associata a depositi di tau). I depositi di filamenti citoplasmatici composti dalla proteina anomala tau iperfosforilata, caratterizzano una percentuale di casi FTLD che includono anche la malattia di Pick (corpi di Pick) ed altre tauopatie. In casi molto rari è possibile che i neuroni degenerino anche in assenza di lesioni evidenti.

Negli ultimi anni è parso evidente che circa il 50% dei casi di FTLD risultano tau--negativi e

sono caratterizzati dalla presenza di depositi di ubiquitina, per cui vengono definiti FTLD-U.

Questo implica che all'esame istologico sono stati individuati aggregati proteici costituiti dalla proteina TDP- \square -43 (TAR DNA- \square -binding protein 43) e quindi TDP-43 positivi. I depositi TDP- \square -43 vengono divisi in 3 gruppi: FTLD-TDP subtype 1

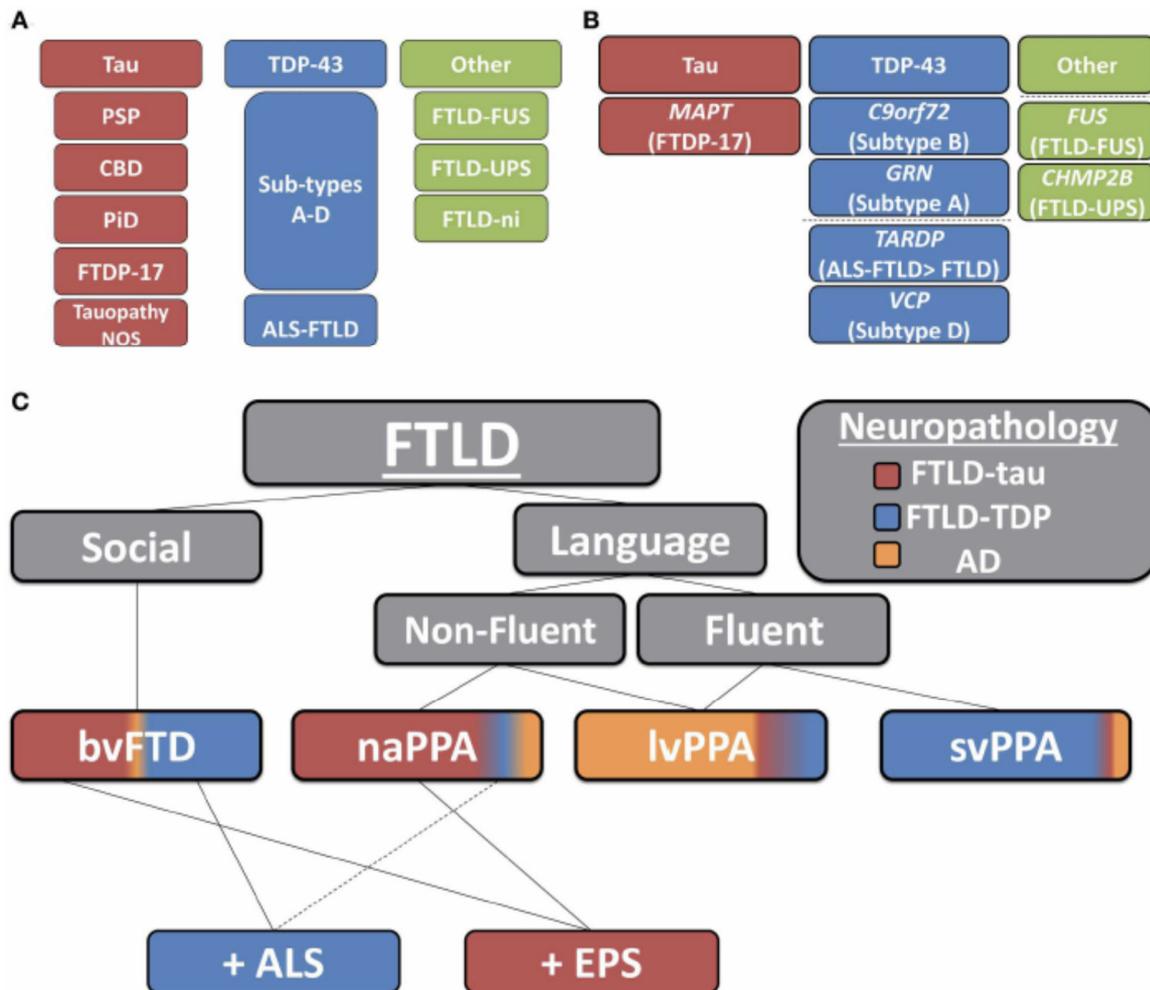
con inclusioni neuronali citoplasmatiche e neuriti corti distrofici, FTLD-TDP subtype 3 con inclusioni neuronali citoplasmatiche, FTLD- \square -TDP subtype 2 neuriti corti distrofici.

Recentemente sono stati descritti anche casi di malattia con positività verso depositi della proteina FUS (Fused in sarcoma) in pazienti che presentano SLA o FTLD. L'ubiquitina è un peptide di 76 aminoacidi che funge da marcatore di proteine da degradare nella via proteasomiale (modificazione post- \square -traduzionale delle proteine) mentre la proteina FUS è implicata nel processo di maturazione dei trascritti genici e in quello dello splicing alternativo. Sia TDP-43 che FUS sono proteine coinvolte nella regolazione della processazione dell'RNA, tramite legame all'acido nucleico; purtroppo i meccanismi patogenetici scatenati da un loro accumulo nella cellula non sono ancora stati pienamente compresi.

Comunque in un numero esiguo di casi FTLD-U le inclusioni proteiche rimangono ancora oggi sconosciute e sono stati classificati come FTLD legati al sistema del proteasoma (FTLD-UPS).

Differentemente dalla PNFA non esiste un'associazione preferenziale tra un determinato quadro neuropatologico e uno specifico spettro di manifestazioni cliniche della variante comportamentale. I pazienti affetti da FTD mostrano inclusioni taupositive o TDP-43- positive in circa la totalità dei casi, con una distribuzione abbastanza equa, mentre una piccola percentuale di pazienti mostra inclusioni FUS--positive [17]. La figura 1 mostra lo spettro di patologie riguardanti l'FTLD[18].

Figura 2. Correlazione tra caratteristiche genetiche, cliniche e neuropatologiche nella FTLD: (A) classificazione neuropatologica, (B) associazione tra neuropatologia e mutazioni, (C) correlazioni clinicopatologiche [18].



Neuroimmagini

I pazienti con afasia progressiva presentano un'atrofia localizzata in modo predominante, nell'emisfero sinistro [3, 19, 20]. Pazienti con afasia progressiva fluente, sottoposti ad indagine RM, presentano atrofia temporale anteriore sinistra, a volte anche bilaterale, che interessa le regioni polari, temporomesiali, inferiori e laterali, con alterazione di segnale anche a livello della sostanza bianca che presenta, spesso, lieve iperintensità in densità protonica, T2 e FLAIR.

In pazienti con PPA non fluente è solitamente riconoscibile un'atrofia frontale sinistra prevalentemente localizzata nella parte anteriore dell'opercolo frontale e nel giro frontale inferiore; mentre nel caso dell'afasia progressiva logopenica sono interessate soprattutto le aree temporali posteriori e parietali inferiori[21].

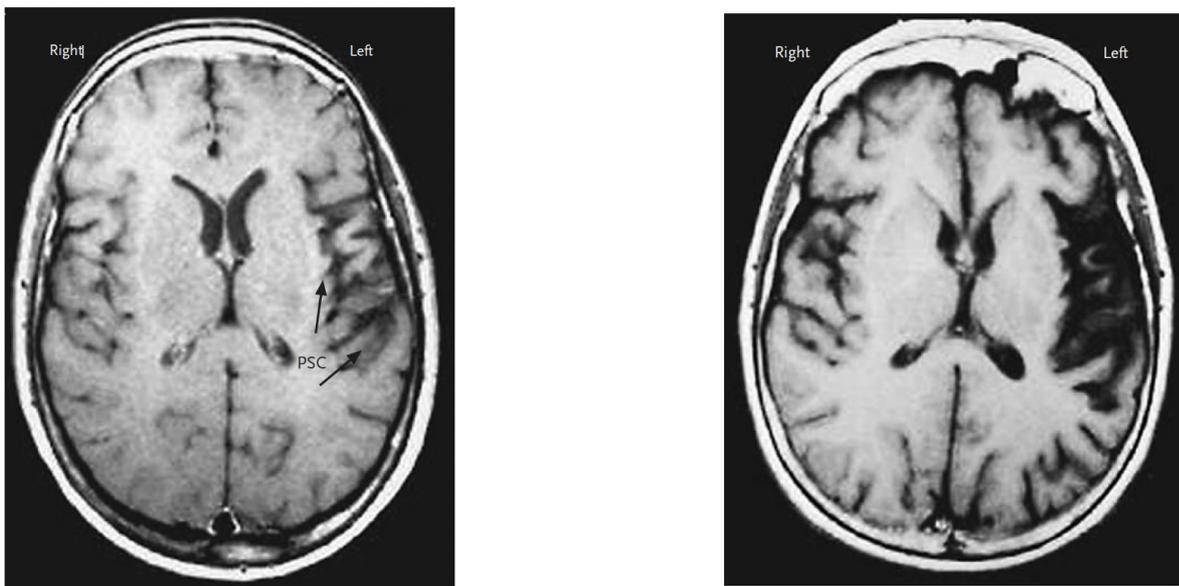


Figura 3. RMN di un paziente che ha sviluppato APP all'età di 61 anni ad un anno dall'esordio dei sintomi (a sinistra) e dopo quattro anni (a destra)[20].

Bibliografia

1. A P (1892) Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. Prager Med. Wochenschrift
2. Mesulam M □ Marsel (1982) Slowly progressive aphasia without generalized dementia. Ann Neurol. <https://doi.org/10.1002/ana.410110607>
3. Mesulam MM (2001) Primary progressive aphasia. Ann Neurol. <https://doi.org/10.1002/ana.91>

4. Warrington EK (1975) The selective impairment of semantic memory. *Q J Exp Psychol.* <https://doi.org/10.1080/14640747508400525>
5. Snowden JS (1989) Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy. *Behavioural Neurology*, 2, 167–182. *Behav. Neurol.*
6. Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E (1992) Semantic dementia: Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain.* <https://doi.org/10.1093/brain/115.6.1783>
7. Grossman M, Mickanin J, Onishi K, Hughes E, D’Esposito M, Ding XS, Alavi A, Reivich M (1996) Progressive nonfluent aphasia: Language, cognitive, and PET measures contrasted with probable Alzheimer’s disease. *J Cogn Neurosci.* <https://doi.org/10.1162/jocn.1996.8.2.135>
8. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al (2011) Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>
9. Croot K, Ballard K, Leyton CE, Hodges JR (2012) Apraxia of speech and phonological errors in the diagnosis of nonfluent/agrammatic and logopenic variants of primary progressive aphasia. *J Speech, Lang Hear Res.* [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2012/11-0323\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2012/11-0323))
10. Chare L, Hodges JR, Leyton CE, McGinley C, Tan RH, Kril JJ, Halliday GM (2014) New criteria for frontotemporal dementia syndromes: Clinical and pathological diagnostic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*

<https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306948>

11. Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V, Ogar J, Dronkers NF, Marcone A, Perani D, Garibotto V, Cappa SF, Miller BL (2008) The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da>
12. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al (2011) Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>
13. Mesulam MM, Rogalski EJ, Wieneke C, Hurley RS, Geula C, Bigio EH, Thompson CK, Weintraub S (2014) Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nat Rev Neurol*.
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.159>
14. Mesulam MM, Grossman M, Hillis A, Kertesz A, Weintraub S (2003) The core and halo of primary progressive aphasia and semantic dementia. *Ann Neurol*.
<https://doi.org/10.1002/ana.10569>
15. Villa C, Ghezzi L, Pietroboni AM, et al (2011) A novel MAPT mutation associated with the clinical phenotype of progressive nonfluent aphasia. *J Alzheimer's Dis*. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-102124>
16. Mackenzie IRA, Rademakers R, Neumann M (2010) TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol*.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70195-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70195-2)

17. Urwin H, Josephs KA, Rohrer JD, et al (2010) FUS pathology defines the majority of tau-and TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol.* <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0698-6>
18. Irwin DJ, Cohen TJ, Grossman M, Arnold SE, McCarty-Wood E, Van Deerlin VM, Lee VMY, Trojanowski JQ (2013) Acetylated tau neuropathology in sporadic and hereditary tauopathies. *Am J Pathol.* <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.04.025>
19. Sonty SP, Mesulam MM, Thompson CK, Johnson NA, Weintraub S, Parrish TB, Gitelman DR (2003) Primary Progressive Aphasia: PPA and the language network. *Ann Neurol.* <https://doi.org/10.1002/ana.10390>
20. Mesulam MM (2003) Current concepts primary progressive aphasia - A language-based dementia. *N Engl J Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMra022435>
21. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, Johnson JK, Weiner MW, Miller BL (2004) Cognition and Anatomy in Three Variants of Primary Progressive Aphasia. *Ann Neurol.* <https://doi.org/10.1002/ana.10825>