ISSN 2013-1186

NÚMERO
28
MARÇ
2016

NEUROLOGIA CATALANA

BUTLLETÍ DE LA SOCIETAT CATALANA DE NEUROLOGIA

L'Acadèmia

Societat Catalana de Neurologia

FUNDACIÓ SOCIETAT CATALANA DE NEUROLOGIA

SUMARI

1	Editorial	4
2	La controvèrsia	5
3	En el punt de mira	10
4	Article de revisió	16
5	Neurologia catalana al món	24
6	Què hem après al darrer Congrés Internacional...? 31st European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis	35
7	El Racó del Resident	37
8	L'entrevista	38
9	L'espai dels Grups d'Estudi de l'SCN	40
10	Històries de la història de l'SCN	43
11	Bústia	45
12	Notícies	47
13	El racó literari	48
14	El català neurològic és fàcil	49
15	Borsa de treball	50
16	Repte en neuroimatge	51

MEMBRES D'HONOR

Dr. Josep Mª Aragonés Ollé
Dr. Lluís Barraquer-Bordas
Dr. Agustí Codina Puiggrós
Dr. Emilio Fernández-Alvarez
Dr. Josep Mª Grau-Veciana
Dr. Vladimir Hachinski
Dr. Jun Kimura
Dr. Romà Massot Punyet
Dr. Lluís Montserrat Obiols
Dr. Joan Obach Tuca
Dr. Carlos Oliveras de la Riva
Dr. Jaume Peres-Serra
Dr. Adolf Pou-Serradell
Dr. Ciril Rozman
Dr. Feliu Titus Albareda
Dr. Eduard Tolosa Sarró

JUNTA DIRECTIVA

Dr. Jerzy Krupinski President
Dr. Francesc Purroy García Vicepresident
Dra. Olga Carmona Codina Secretària
Dra. Ana Rodríguez Campello Tresorera
Dr. Yaroslau Compta Hirnyj Vocal
Dr. Eveli Peral Pellicer Vocal

EDITORS DEL BUTLLETÍ

Dr. Yaroslau Compta Editor en Cap
Dr. Eveli Peral
Dr. Jerzy Krupinski
Dr. Adrià Arboix

GRUPS D'ESTUDI

MALALTIES VASCULARS CEREBRALS

Dr. Joan Martí Fàbregas Coordinador
Dr. Francesc Purroy Secretari

CEFALEES

Dr. Carles Roig Coordinador
Dra. Neus Fabregat Secretària

ESCLEROSI MÚLTIPLE

Dr. Antonio Escartín Coordinador
Dra. Olga Carmona Secretària

TRASTORNS DE MOVIMENT

Dr. Alexandre Gironell Coordinador
Dr. Oriol de Fàbregues Secretari

COGNICIÓ I CONDUCTA

Dr. Albert Lladó Coordinador
Dr. Gerard Piñol Secretari

EPILÈPSIA

Dra. Gemma Sansa Coordinadora
Dr. Manu Toledo Secretari

NEUROMUSCULAR

Dra. Mònica Povedano Coordinadora
Dr. Manel Roig Secretari

SECRETARIA TÈCNICA

Rosa Roda / Neus Collado **Suport Serveis**
butlletiscn@suportserveis.com - scn@suportserveis.com - www.scn.cat
Carrer Calvet 30, 08021 Barcelona - T. 93 201 75 71 - M. 600 50 59 22

EDITORIAL

Dr. Jerzy Krupinski
President

Dr. Yaroslau Compta
Editor en Cap

Benvolgudes sòcies i socis,

Us fem a mans un número més del Butlletí. Hi trobareu seccions ja clàssiques ("El Racó del Resident", "L'entrevista", "La Neurologia Catalana al Món"), però també hi consolidem apartats recentment estrenats. Així, us recomanem que no us perdeu "la Controvèrsia", amb els pros i contres de la implementació dels biomarcadors d'Alzheimer en la pràctica clínica, a càrrec dels Drs. D. Alcolea i G. Piñol respectivament, de la mateixa manera que us aconsellem llegir l'excel·lent revisió sobre l'aproximació diagnòstica a les miopatiès que signen el Dr. J. Díaz i la Prof. I. Illa. I a "En el punt de mira" trobareu sengles comentaris sobre articles novedosos relatius a l'exòmica i la mort sobtada a l'epilèpsia, l'ús d'antibioteràpia intensiva a la meningitis tuberculosa, i la potencial eficàcia de la rivastigmina al trastorn de la marxa del Parkinson, firmats per neuròlegs referents de casa nostra (Dra. R. Vivanco, Dr. J. Jiménez, Prof. E. Tolosa), però també per referents d'altres especialitats (Dr. J.A. Martínez del Servei de Malalties Infeccioses de l'Hospital Clínic) i col·laboradors de renom internacional (Dr. B. Bloem, Nigmejen, Holanda).

A la secció "Què hem après al darrer congrés internacional de...." com havíem promès al Butlletí previ us proporcionem una excel·lent ressenya del darrer congrés europeu d'esclerosi múltiple (ECTRIMS) celebrat a Barcelona el passat Octubre de 2015, a càrrec dels Drs. J. Sastre-Garriga i X. Montalban (organitzador del congrés). Trobareu també una nova entrega del "Repte en neuroimatge" junt a la solució del repte del Butlletí previ, que també us vam enviar fa unes setmanes en forma de Newsletter. A veure si encerteu el diagnòstic de l'interessant cas presentat per la Dra. Y. Blanco! I a veure si també podeu diagnosticar el nou cas del "Racó del Resident" presentat per la Dra. N. Falgàs.

Però a part de donar continuïtat a continguts ja coneguts, i com també ja us havíem anunciat recentment, incloem la primera entrega d'una nova secció: "El català neurològic és fàcil". A càrrec del nostre col·laborador habitual, co-editor i expresident de la SCN, el Dr. A. Arboix (que en aquest Butlletí també signa una nova entrega de la secció històrica de la societat i del racó literari), trobareu els termes en català referents als trastorns de la marxa. Esperem que en les seves edicions successives aquesta secció ens ajudi "a destrossar menys el català neurològic", com comentàvem a l'editorial del darrer Butlletí.

I properament encara hi haurà alguna altra novetat més, com ara un espai que estem planejant dedicat als Plans Directors, ja que pensem que és bo que des de la SCN tinguem coneixement d'aquests per entendre la seva funció i perquè ateny temes sobre els quals l'Administració pot demanar-nos que ens posicionem com a societat científica. Esperem encetar aquesta secció aviat amb el Pla Director de l'Ictus, tema sempre rellevant a la Neurologia i que recentment s'ha anunciat que serà objecte de la propera Marató de TV3. Estigueu atents als propers butlletins!

No deixem d'animar-vos a donar-nos el vostre "feedback" per intentar seguir innovant i millorant els continguts d'aquest nostre Butlletí.

Per acabar només agrair novament a totes i tots els col·laboradors que han fet possible aquesta nova edició del "Neurologia Catalana".

Esperem veure-us a totes i tots ben aviat a la propera Reunió Anual de la SCN, al World Trade Center de Barcelona, els propers dies 25 a 27 de Maig!

LA CONTROVÈRSIA

IMPLEMENTACIÓ A LA RUTINA ASSISTENCIAL DELS BIOMARCADORS DE PATOLOGIA DE TIPUS ALZHEIMER

LÍQUID CEFALORAQUIDI I PET D'AMILOIDE

1 Pros

Dr. Daniel Alcolea
Servei de Neurologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Durant la darrera dècada hem estat testimonis d'un canvi radical en el camp del diagnòstic de les malalties neurodegeneratives en general i de la malaltia d'Alzheimer en particular. Fins fa relativament poc, les úniques eines per establir el diagnòstic d'Alzheimer en vida del pacient eren els criteris clínics, basats en l'anamnesi, l'exploració i l'exclusió d'altres possibles causes. Aquests criteris, vigents durant les darreres tres dècades, permetien establir un diagnòstic de malaltia d'Alzheimer probable només en fases de demència i amb una sensibilitat del 81% i una especificitat del 70% comparats amb els criteris neuropatològics post-mortem.1 Acceptable però insuficient. En els darrers anys, s'han fet nombrosos esforços per descobrir marcadors de la malaltia en vida del pacient (biomarcadors). Aquests biomarcadors han permès donar un salt qualitatiu i passar d'un diagnòstic dissociat (clínic d'una banda i neuropatològic de l'altra) a un diagnòstic on la informació clínica s'integra amb la biològica. Com no podia ser d'altra manera, la incorporació dels biomarcadors és un dels punts clau en els nous criteris publicats i revisats en els darrers anys.[1,2]

Són diverses les tècniques que han permès identificar biomarcadors d'Alzheimer. Al llarg de les darreres dues dècades nombrosos estudis han detectat una disminució de la proteïna amiloide β42 i un increment de la proteïna tau en el líquid cefaloraquidi dels pacients amb malaltia d'Alzheimer. A més, des de 2003, disposem de traçadors específics que mitjançant la tècnica de PET ens permeten adquirir imatges dels dipòsits d'amiloide cerebral. Aquests biomarcadors, inicialment limitats a la recerca però cada vegada més disponibles a la rutina clínica, han demostrat repetidament la seva utilitat per establir el diagnòstic de la malaltia d'Alzheimer, fins i tot en etapes en què els símptomes són molt incipients.[3]

Els avantatges d'aconseguir la màxima certesa diagnòstica el més aviat possible són evidents. Poder establir un diagnòstic en fases en què la malaltia tot just comença a expressar-se clínicament, permet informar amb més seguretat sobre l'evolució dels símptomes i obre al pacient la possibilitat de prendre decisions personals que potser més endavant no seria capaç de prendre. D'altra banda, un diagnòstic acurat és el primer pas per seleccionar possibles candidats per tractaments específics, fàrmacs dirigits a tractar la fisiopatologia de la malaltia. L'eficàcia d'aquests tractaments està indiscutiblement supeditada a una correcta selecció dels candidats. L'arribada d'aquests tractaments, cada vegada més a prop, farà que la implementació dels biomarcadors a les rutines assistencials sigui simplement l'evolució natural.

No existeixen impediments tècnics perquè l'ús de biomarcadors a la rutina assistencial de l'atenció al pacient neurològic sigui una realitat a curt termini. La punció lumbar és una tècnica utilitzada en neurologia des de fa dècades i és accessible a qualsevol centre hospitalari.4 Tot i ser considerada invasiva, ha demostrat ser una tècnica segura en l'estudi del deteriorament cognitiu i presentar com a principal complicació la cefalea, habitualment lleu i tractable amb analgèsics convencionals.[4,5] Quan s'obté el líquid, es pot congelar immediatament sense que això n'alteri els resultats.[6] Això facilita que es pugui enviar a un laboratori amb experiència en la determinació de biomarcadors per al seu anàlisi. Com a potencial limitació per la seva implementació, és cert que els estudis en líquid cefaloraquidi posen de manifest una gran variabilitat entre centres. Això fa que actualment els resultats dels biomarcadors de líquid cefaloraquidi no siguin directament comparables entre laboratoris i ha obligat a cada centre a establir-ne els seus propis valors de normalitat.[7,8] Però afortunadament coneixem l'origen de gran part d'aquesta variabilitat, atribuïble a diferències en el processament pre-analític i a la utilització de diferents plataformes d'anàlisi que no són comparables entre sí. I en aquest sentit, en els

LA CONTROVÈRSIA

darrers anys ja s'han establert recomanacions per homogeneïtzar i estandarditzar les condicions tècniques arreu del món.[6,8,9] A més, és previsible que, igual que ha passat amb marcadors bioquímics d'altres disciplines, l'arribada imminent de sistemes automatitzats d'anàlisi redueixi al mínim aquesta variabilitat, facilitant-ne la seva generalització a curt termini. D'altra banda, el cost real d'aquestes determinacions és relativament baix si el comparem amb altres tècniques diagnòstiques.

Quant a la PET, és una tècnica amb un ús molt estès en altres especialitats, i per tant la seva disponibilitat no hauria de suposar un problema. La implementació de la PET d'amiloide tindria com a possibles factors limitants la possibilitat d'accés al traçador específic, i la disponibilitat d'un expert en medicina nuclear amb experiència en la lectura i interpretació de la prova.10 El desenvolupament de traçadors d'amiloide fluorats, amb vida mitja més llarga que els carbonats, ha facilitat que el compost es pugui sintetitzar a distància del centre on es realitza la prova. Els resultats obtinguts amb els tres traçadors aprovats actualment pel Ministeri de Sanitat són similars.[10] Tot i que aquesta exploració és menys invasiva que la punció lumbar, el seu cost és substancialment més elevat. Per aquest i altres motius, és important que la seva implementació es faci d'una manera correcta, tenint en compte quines són les situacions concretes en què aquestes tècniques són d'utilitat clínica.

Precisament amb l'objectiu d'aclarir les indicacions d'ús dels biomarcadors, en els darrers dos anys, la Societat Catalana de Neurologia a través del seu Grup d'Estudi de la Cognició i la Conducta, ha establert unes guies clíniques per garantir-ne el seu ús adequat.[10,4] En aquestes guies, en consonància amb altres guies internacionals, es recomana l'ús de biomarcadors en els casos de demència d'inici primerenc, les formes clíniques atípiques, i els pacients amb deteriorament cognitiu lleu en els quals l'avaluació prèvia no hagi pogut excloure o confirmar amb prou certesa la malaltia.[4,8,10] També s'hi especifica quines són les situacions en què aquestes proves no s'haurien d'utilitzar, com per exemple en individus asimptomàtics o sense evidència objectiva de deteriorament cognitiu. Però el fet que hi hagi unes indicacions concretes en cap cas s'ha d'interpretar com una limitació per a la seva implementació a la rutina assistencial, sinó al contrari, com una manera de fer-ho correctament.

En conclusió, el valor diagnòstic dels biomarcadors d'Alzheimer està àmpliament demostrat en les indicacions detallades a les guies i són, per tant, proves que haurien d'estar disponibles per a qualsevol pacient en aquestes situacions. És igualment important que els neuròlegs coneguem el seu ús correcte i aprenem a interpretar-ne els resultats en els seu context clínic.

BIBLIOGRAFIA

[1] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's Dement 2011; 7: 263–269.

[2] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. Lancet Neurol 2014; 13: 614–629.

[3] Biomedical Research Forum. AlzBiomarker. http://www.alzforum.org/alzbiomarker (accessed 26 Feb2016).

[4] Balasa M, Piñol-Ripoll G, Molinuevo JL, Lleó A, Lladó A, Grup d'estudi de la cognició i la conducta. Guies clíniques d'ús de biomarcadors de malaltia d'Alzheimer en el líquid cefaloraquidi en l'avaluació de pacients amb deteriorament cognitiu. 2015.

[5] Alcolea D, Martínez-Lage P, Izagirre A, Clerigué M, Carmona-Iragui M, Alvarez RM et al. Feasibility of lumbar puncture in the study of cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: a multicenter study in Spain. J Alzheimers Dis 2014; 39: 719–726.

[6] Del Campo M, Mollenhauer B, Bertolotto A, Engelborghs S, Hampel H, Simonsen AH et al. Recommendations to standardize preanalytical confounding factors in Alzheimer's and Parkinson's disease cerebrospinal fluid biomarkers: an update. Biomark Med 2012; 6: 419–430.

[7] Mattsson N, Andreasson U, Persson S, Carrillo MC, Collins S, Chalbot S et al. CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program. Alzheimer's Dement 2013; 9: 251–261.

[8] Vanderstichele H, Bibl M, Engelborghs S, Le Bastard N, Lewczuk P, Molinuevo JL et al. Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: A consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. Alzheimer's Dement 2012; 8: 65–73.

[9] Carrillo MC, Blennow K, Soares H, Lewczuk P, Mattsson N, Oberoi P et al. Global standardization measurement of cerebral spinal fluid for Alzheimer's disease: An update from the Alzheimer's Association Global Biomarkers Consortium. Alzheimer's Dement 2013; 9: 137–140.

[10] Lleó A, Lladó A, Camacho V, Lomeña F, Grup d'estudi de la cognició i la conducta. Guies clíniques d'ús de PET d'amiloide en l'avaluació del deteriorament cognitiu. 2016.

LA CONTROVÈRSIA

IMPLEMENTACIÓ A LA RUTINA ASSISTENCIAL DELS BIOMARCADORS DE PATOLOGIA DE TIPUS ALZHEIMER
LÍQUID CEFALORAQUIDI I PET D'AMILOIDE

2 Contres

Dr. Gerard Piñol-Ripoll
Unitat de Trastorns Cognitius, Hospital Universitari Santa Maria de Lleida
Lleida

Els biomarcadors s'han incorporat en la proposta de criteris diagnòstics en recerca de la Malaltia d'Alzheimer per incrementar el grau de la certesa diagnòstica, especialment en fase de deteriorament cognitiu lleu (DCL), pacients presenils i en formes de presentació atípica (forma frontal, afàsia logopènica o atrofia cortical posterior) o quan existeix més d'una possible etiologia que justifiqui el deteriorament cognitiu. Aquests criteris inclouen biomarcadors d'amiloïdosi (LCR i PET amiloide) i de neurodegeneració (Tau total o p-tau al LCR, atrofia a la RNM o hipometabolisme al PET-FDG).[1]

Malgrat que no existeixen dubtes sobre la seva utilitat en recerca o inclús en la selecció de pacients en assajos clínics, i que la seva utilització més generalitzada en els darrers anys ha permès incrementar el grau de coneixement de la complexitat de la malaltia com la presencia dels pacients amb fenotip clínic de Malaltia d'Alzheimer amb marcadors positius de neurodegeneració però sense marcadors d'amiloïdosi (SNAP), que no estava considerat com a possible estadiatge preclínic de la malaltia en la hipòtesis de progressió pels mateixos criteris NIA-AA del 2011, existeixen limitacions evidents a l'hora de la seva utilització en la pràctica clínica habitual generalitzada.[2]

La primera limitació és que no disposem de guies clares sobre quin o quina combinació dels possibles biomarcadors presenta major sensibilitat i especificitat per fer el diagnòstic en les diferents fases de la malaltia. Aquest fet implica que cada centre, segons la seva experiència i disponibilitat utilitzi un tipus de biomarcador o un altre, deixant de banda el principi d'igualtat al que haurien d'estar sotmesos tots els individus d'un territori.

En segon lloc, els biomarcadors en LCR, malgrat que aporten informació en una sola exploració complementaria tant de la presència d'amiloïdosi com de neurodegeneració, presenten importants limitacions per la variabilitat dels seus resultats que depenen de diversos factors tant preanalítics com analítics, així com també per la seva variabilitat entre assajos i els diferents punts de tall entre els diferents centres.[3] A més, malgrat que la interpretació és senzilla quan els tres marcadors son positius o negatius, aquesta interpretació és més complexa quan hi ha resultats contradictoris o els valors estan a prop dels punts de tall establerts pels centres. Malgrat que han demostrat ser una exploració segura en aquest tipus de pacients, hem de ser conscients que es tracta d'una exploració invasiva i en la qual hi ha pacients en els quals estaria contraindicada la seva realització.[4] No hem d'oblidar tampoc, que actualment no estan finançats dins de les exploracions complementaries de l'Institut Català de la Salut, per tant, en el nostre país els centres han de buscar fonts de finançament no sempre fàcils, per poder-los oferir als seus pacients i això acaba provocant que la seva determinació es limiti a uns pocs centres al nostre territori.

En canvi, la realització del PET amiloide si que està finançat però el seu elevat cost en limita la seva utilització i només aporta informació sobre la presència o no d'amiloïdosi (amb menys variabilitat del que ho fan les determinacions de LCR) però no aporta informació sobre un procés de neurodegeneració subjacent. A més, hem de considerar que segons alguns estudis, en individus majors de 80 anys de la població general, més del 60% dels APO E4 i el 15% dels APOE4 negatius presenten dipòsits d'amiloide per PET, per tant, la seva interpretació s'ha de realitzar en individus molt seleccionats.[5] Això farà que en ocasions necessitarem associar altres exploracions complementaries que ens justifiquin la presència d'un procés de neurodegeneració com la RNM[6] o el PET-FDG[7] amb les limitacions de disponibilitat que aquestes

exploracions complementaries també tenen. En el cas de la RNM, malgrat existeixen escales qualitatives, els estudis de volumetria hipocampal no es realitzen de forma rutinària en la pràctica habitual en la gran majoria de centres i el PET-FDG també presenta limitacions d'accessibilitat pel seu cost en moltes de les consultes de neurologia.

La possible aparició del PET Tau en un futur permetrà obtenir informació mitjançant la tomografia per emissió de positrons dels dos marcadors anatomopatològics de la malaltia, però és evident, que la tendència actual encareix de forma desproporcionada el diagnòstic d'una malaltia, on no disposem encara de fàrmacs que modifiquin la historia natural de la mateixa.

A més, cap d'aquests marcadors no aporta informació sobre la fase de la malaltia ni la velocitat de progressió de la mateixa ni el grau de resposta del pacient als tractaments simptomàtics que disposem actualment. No estan indicats en individus amb queixes subjectives de memòria o sense dèficit cognitiu objectiu (fora de l'àmbit de projectes d'investigació biomèdica) o individus sense símptomes preocupats per patir la malaltia. I per tant, la clínica i l'avaluació neuropsicològica continuen essent un punt clau i indispensable per la realització del diagnòstic i per la correcta selecció dels pacients per tal de poder realitzar una correcta interpretació posterior dels resultats dels biomarcadors.

A més, hem de tenir en compte que actualment no disposem de fàrmacs que previnguin la malaltia o que siguin eficaços en fase de MA prodròmica on els biomarcadors tenen especial utilitat. Malgrat això, un cop els pacients son diagnosticats en aquesta fase mitjançant la utilització dels biomarcadors, intentaran utilitzar teràpies com els inhibidors de l'acetilcolinesterasa que no van demostrar eficàcia en els assajos clínics realitzats (malgrat que alguns subgrups de pacients sembla que si que podien beneficiar-se) podent incrementar el risc d'afectes adversos sense que hagin demostrat cap eficàcia.[8]

Si intentem tenir una visió més amplia, a nivell mundial, malgrat que la incidència de demència sembla que està disminuït en els països occidentals possiblement pel control dels factors de risc cardiovascular, en els països en vies de desenvolupament amb un increment progressiu de l'esperança de vida, la incidència i prevalença de la malaltia seguirà incrementant i, especialment en aquests territoris, no serà sostenible la utilització de biomarcadors pel diagnòstic de la malaltia tal com els entenem en el moment actual.[9]

Per tant, és evident que els biomarcadors son importants per millorar el coneixement de la malaltia, s'han d'incorporar en la selecció de pacients en projectes de recerca o en assajos clínics, però hem de recordar que possiblement més del 90% de pacients del nostre país es continuen diagnosticant sense la utilització de biomarcadors amb una sensibilitat i especificitat acceptable.[10] Necessitarem conèixer millor la seva evolució, quins o quina combinació de biomarcadors realment son més útils i buscar marcadors més econòmics, reproduïbles i accessibles per poder considerar la seva utilització de forma generalitzada en els individus en que estigui indicat a la pràctica clínica habitual.

BIBLIOGRAFIA

[1] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):263-9.

[2] Vos F, Fagan A. Alzheimer's disease biomarker states. Lancet Neurol 2015;15:25-6.

[3] Molinuevo JL, Blennow K, Dubois B, Engelborghs S, Lewczuk P, Perret-Liaudet A, Teunissen CE, Parnetti L. The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. Alzheimers Dement. 2014 Nov;10(6):808-17.

[4] Alcolea D, Martínez-Lage P, Izagirre A, Clerigué M, Carmona-Iragui M, Alvarez RM, Fortea J, Balasa M, Morenas-Rodríguez E, Lladó A, Grau O,Blennow K, Lleó A, Molinuevo JL. Feasibility of lumbar puncture in the study of cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: a multicenter study in Spain. J Alzheimers Dis. 2014;39(4):719-26.

[5] Morris JC, Roe CM, Xiong C, Fagan AM, Goate AM, Holtzman DM, Mintun MA.APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. Ann Neurol. 2010;67(1):122-31.

[6] Trzepacz PT, Yu P, Sun J, Schuh K, Case M, Witte MM, Hochstetler H, Hake A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Comparison of neuroimaging modalities for the prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia. Neurobiol Aging 2014;35:143–51.

LA CONTROVÈRSIA

BIBLIOGRAFIA

[7] Ewers M, Brendel M, Rizk-Jackson A, Rominger A, Bartenstein P, Schuff N, Weiner MW; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI).. Reduced FDG-PET brain metabolism and executive function predict clinical progression in elderly healthy subjects. Neuroimage Clin 2013;4:45–52.

[8] Le Couteur DG, Doust J, Creasey H, Brayne C. Political drive to screen for predementia: not evidence based and ignores the harms od diagnosis. BMJ 2013;347:f5125.

[9] Satizabal C, Beiser A, Chouraki V, Chene G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 2016;374:523-32.

[10] Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. J Neuropathol Exp Neurol 2012; 71:266–73.

EN EL PUNT DE MIRA

Comentari sobre...

Exome-based analysis of cardiac arrhythmia, respiratory control and epilepsy genes in sudden unexpected death in epilepsy

Bagnall RD, Crompton DE, Petrovski S, Lam L, Cutmore C, Garry SI, Sadleir LG, Dibbens LM, Cairns A, Kivity S, Afawi Z, Regan BM, Duflou J, Berkovic SF, Scheffer IE, Semsarian C.

Ann Neurol.2015 Dec 24. doi: 10.1002/ana.24596.

Dra. Rosa Maria Vivanco Hidalgo

Membre del Grup de Treball d'Epilèpsia de la SCN. Neuròloga. Investigadora del grup de recerca en epidemiologia i genética neurovascular. Fundació IMIM. Hospital del Mar.

Dr. Jordi Jiménez Conde

Membre del Grup de Treball Patologia Vascular Cerebral de la SCN. Neuròleg. Investigador del grup de recerca en epidemiologia i genética neurovascular. Fundació IMIM. Hospital del Mar.

A l'article "Exome-Based analysis of cardiac arrhythmia, respiratory control and epilepsy genes in Sudden Unexpected Death in Epilepsy", Bagnall et al tracten de donar resposta a les causes genètiques de la mort sobtada inesperada en epilèpsia (amb les sigles SUDEP en anglès) a través de l'anàlisi de variants rares de l'exoma.

El SUDEP es caracteritza per la mort sobtada, inesperada, presenciada o no, no traumàtica i sense ser deguda a ofegament, amb o sense evidència d'haver patit una crisi i excloent l'estat de mal epilèptic de forma documentada i on l'autòpsia no reveli una causa de mort, en gent amb epilèpsia.[1] És la causa més freqüent de mort prematura relacionada amb l'epilèpsia, amb una incidència crua anual estimada d'1.6 casos per cada 1000 persones amb epilèpsia.[2] Malgrat la descripció de factors de risc clínics[3], es desconeixen les causes subjacents. Com a tals, s'han suggerit les arítmies cardíaques, sobre tot les associades a l'allargament del QT (LQT), i les alteracions respiratòries, com les apnees post crisi. A més, s'ha descrit un augment de les morts per SUDEP en determinades epilèpsies genètiques, com la síndrome de Dravet. En el present estudi, a través de l'anàlisi de 61 casos i 2936 controls amb "whole exome sequencing" no es troben ni variants genètiques rares (mutacions) ni gens concrets (per gene collapsing analysis) que s'associïn de forma estadísticament significativa a SUDEP. Tot i això, en una segona aproximació on es centren en gens candidats (gens prèviament descrits com associats a LQT, epilèpsia focal,...), els autors suggereixen una sèrie de mutacions de novo, i altres variants patogèniques prèviament descrites que podrien estar associades al SUDEP. Destaquen les associades amb el LQT (KCNH2, KCNQ1 SCN5), però no amb gens associats amb el control central de la ventilació. També destaquen variants genètiques rares en gens relacionats amb diferents tipus d'epilèpsia, com epilèpsies genètiques associades a crisis febrils (SCN1A i SCN2A), o una epilèpsia focal familiar descrita pel mateix grup (DEPDC5)[4]. D'aquesta última associació, però, els autors conclouen que podria reflectir el fet que aquest gen és una causa freqüent d'epilèpsia focal i no ser risc de SUDEP.

D'altra banda, un altre estudi recent[5] analitza també l'exoma en 18 casos de SUDEP, 87 controls amb epilèpsia i 1479 controls sans, mitjançant whole exome

sequencing. En aquest cas s'analitza la càrrega global poligènica de variants rares que impliquin protein-changing en cada individu i en cada grup, trobant-se que els pacients amb SUDEP tenien una càrrega poligènica de variants rares major que els controls sans (p=1.2 × 10–3) i també que els controls epilèptics (p= 5.7 × 10–3).

Davant aquest resultats, considerem que és necessària la replicació d'aquests tipus d'estudis per poder arribar a una conclusió sobre les causes genètiques del SUDEP, però s'han de destacar els importants avenços al respecte. Encara queda molt camí per poder arribar a seleccionar els subjectes en risc i poder fer un cribatge genètic en la pràctica clínica que permeti donar un tractament preventiu. Acabem aquest comentari destacant el suplement especial de la revista Epilèpsia d'aquest passat gener[6], on en una de les seves editorials afirmen que els futurs avenços en la investigació del SUDEP i la prevenció es troben en el treball internacional, interdisciplinari i col·laboratiu en la investigació translacional humana i experimental de la mort sobtada. Només, així, podrem donar resposta.

BIBLIOGRAFIA

[1] Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. Epilepsia 2012;53:227–233.

[2] Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: assessing the public health burden. Epilepsia 2014;55:1479–1485

[3] Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. Epilepsia 2011;52:1150–1159.

[4] Dibbens LM, de Vries B, Donatello S, et al. Mutations in DEPDC5 cause familial focal epilepsy with variable foci. Nat Genet 2013; 45:546–551

[5] Leu C, Balestrini S, Maher B, Hernández-Hernández L, Gormley P, Hämäläinen E, Heggeli K, Schoeler N, Novy J, Willis J, Plagnol V, Ellis R, Reavey E, O'Regan M, Pickrell WO, Thomas RH, Chung SK, Delanty N, McMahon JM, Malone S, Sadleir LG, Berkovic SF, Nashef L, Zuberi SM, Rees MI, Cavalleri GL, Sander JW, Hughes E, Helen Cross J, Scheffer IE, Palotie A, Sisodiya SM. Genome-wide Polygenic Burden of Rare Deleterious Variants in Sudden Unexpected Death in Epilepsy. EBioMedicine. 2015;2:1063-70

[6] Goldman AM, Behr ER, Semsarian C, Bagnall RD, Sisodiya S, Cooper PN. Sudden unexpected death in epilepsy genetics: Molecular diagnostics and prevention. Epilepsia. 2016;57 Suppl 1:17-25

EN EL PUNT DE MIRA

Comentari sobre...

Intensified Antituberculosis Therapy in Adults with Tuberculous Meningitis

Heemskerk AD, Bang ND, Mai NT, Chau TT, Phu NH, Loc PP, Chau NV, Hien TT, Dung NH, Lan NT, Lan NH, Lan NN, Phong le T, Vien NN, Hien NQ, Yen NT, Ha DT, Day JN, Caws M, Merson L, Thinh TT, Wolbers M, Thwaites GE, Farrar JJ.

N Engl J Med 2016;374:124-34.

Dr. José A. Martínez

Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Clínic de Barcelona

La meningitis tuberculosa representa gairebé l'1% de totes les formes clíniques de tuberculosi, però te una rellevància particular perquè causa la mort o la incapacitat greu de fins el 50% de les persones afectes. No és d'estranyar, per tant, que es dediquin esforços per assolir un diagnòstic més precoç de la malaltia i trobar estratègies terapèutiques que puguin millorar-ne el pronòstic. L'estudi de Heemskerk et al[1], on es compara la pauta convencional de tractament amb una altre "intensificada", consistent en l'administració d'una dosi augmentada de rifampicina (15 mg/kg/d) junt amb levofloxacina (20 mg/kg/d) durant les primeres 8 setmanes de tractament, es una contribució significativa, malauradament fallida, en aquest sentit. L'estudi enrolà 871 pacients a Vietman, 409 assignats aleatòriament a rebre el tractament estàndard i 408 el règim intensificat. Als nou mesos de seguiment, la taxa de mortalitat (desenllaç primari) així com la incidència de incapacitat foren les mateixes als dos grups. La noció de que una dosi augmentada de rifampicina podria millorar el pronòstic de la meningitis tuberculosa es fonamenta en la seva àmpliament reconeguda activitat antibacteriana depenent de la concentració, en la millora en el grau d'exposició al fàrmac al plasma i al líquid cefaloraquidi assolida amb dosis més altes[2], en la evidència als models experimentals de que exposicions més elevades determinen millors taxes de curació i en temps més curts i en els resultats d'un petit assaig clínic, on un increment de la dosi de rifampicina a 13 mg/kg/d en vers la dosi estàndard de 10 mg/kg/d s'associà a una reducció de la mortalitat als sis mesos de gairebé un 50%[3]. Contràriament a la rifampicina, la demostració de que incrementar la exposició a fluorquinolones i conseqüentment les seves concentracions al líquid cefaloraquidi pot millorar el pronòstic roman fonedissa. A un estudi aleatoritzat que inclogué 61 pacients amb meningitis tuberculosa, la relació entre exposició a levofloxacina o gatifloxacina i mortalitat revelà que tant les exposicions baixes com les molt altes foren perjudicials[4]. Aquest efecte pogué estar relacionat amb el fet de que les concentracions més elevades s'observaren als malalts amb major afectació del nivell de consciència. A un altre estudi3, l'administració d'una dosi doble de moxifloxacina (800 mg en vers 400 mg), amb el conseqüent increment del 62% de la concentració màxima del antibiòtic al líquid cefaloraquidi, tampoc no impactà en el pronòstic. Sembla clar, doncs, que la aportació de les fluorquinolones a un règim estàndard de tractament de la meningitis tuberculosa deguda a soques sensibles es molt limitada. Un fet potser no suficientment considerat en el disseny de pautes amb quinolones es que si bé la rifampicina es pot considerar un paradigma d'antibiòtic neuroprotector, les quinolones incrementen el nivells de glutamat al sistema nerviós central i poden tenir un efecte

neurotòxic[5]. De fet, a un assaig clínic dut a terme en pacients amb ictus, l'administració profilàctica de levofloxacina s'associà a un desenllaç desfavorable[6]. A més de contribuir a explicar els pitjors resultats clínics observats en pacients amb nivells molt alts al líquid cefaloraquidi, aquest potencial efecte neurotòxic de les quinolones podria mitigar els beneficis derivats d'una millor exposició a la rifampicina quan la seva activitat antimicrobiana no sigui imprescindible (soques sensibles als fàrmacs clàssics). L'estudi de Heemskerk et al no s'ha de considerar ni de bon tros la fi de la història. L'administració de dosis elevades de rifampicina (potser fins a 30-35 mg/kg/d) sense quinolones o amb la contribució d'altres antibiòtics com la linezolida[7] o futurs nouvinguts mereixen encara ser estudiades seriosament. Tanmateix, ara per ara, no existeix evidencia que justifiqui introduir canvis en l'abordatge terapèutic recomanat pels pacients amb meningitis tuberculosa.

BIBLIOGRAFIA

[1] Heemskerk AD, Bang ND, Mai NT, Chau TT, Phu NH, Loc PP, Chau NV, Hien TT, Dung NH, Lan NT, Lan NH, Lan NN, Phong le T, Vien NN, Hien NQ, Yen NT, Ha DT, Day JN, Caws M, Merson L, Thinh TT, Wolbers M, Thwaites GE, Farrar JJ. Intensified Antituberculosis Therapy in Adults with Tuberculous Meningitis. N Engl J Med 2016;374:124-34.

[2] Te Brake L, Dian S, Ganiem AR, Ruesen C, Burger D, Donders R, Ruslami R, van Crevel R, Aarnoutse R. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of an intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis. Int J Antimicrob Agents 2015;45:496-503.

[3] Ruslami R, Ganiem AR, Dian S, Apriani L, Achmad TH, van der Ven AJ, Borm G, Aarnoutse RE, van Crevel R. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2013;13:27-35.

[4] Thwaites GE, Bhavnani SM, Chau TT, Hammel JP, Török ME, Van Wart SA, Mai PP, Reynolds DK, Caws M, Dung NT, Hien TT, Kulawy R, Farrar J, Ambrose PG. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoroquinolones for tuberculous meningitis. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:3244-53.

[5] Yulug B, Hanoglu L, Kilic E, Schabitz WR. RIFAMPICIN: an antibiotic with brain protective function. Brain Res Bull 2014;107:37-42.

[6] Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, Cervera A, Planas AM, Mensa J. The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial. Stroke 2005;36:1495-500.

[7] Sun F, Ruan Q, Wang J, Chen S, Jin J, Shao L, Zhang Y, Zhang W. Linezolid manifests a rapid and dramatic therapeutic effect for patients with life-threatening tuberculous meningitis. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:6297-301.

EN EL PUNT DE MIRA

Comentari sobre...

Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPonD): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial.

Henderson EJ, Lord SR, Brodie MA, et al.

Lancet Neurol 2016; Epub 2016 Jan 12.

Dr. Bastian Bloem

Department of Neurology, Donders Institute of Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical, Centre, Nijmegen, The Netherlands

Dr. Eduardo Tolosa

Movement Disorders Unit, Hospital Clínic. IDIBAPS. University of Barcelona

A new phase 2 trial published in Lancet Neurology suggests that treatment with the acetylcholinesterase inhibitor rivastigmine reduces falls in patients with Parkinson's disease(PD). It is the third randomized trial to find that a cholinesterase inhibitor appears to reduce the risk of falls in Parkinson's disease .

In PD, loss of cholinergic function underlies cognitive symptoms an observation that conforms the bases for the administration of drugs that enhance central cholinergic transmission such as rivastigmine or donepezil for the treatment of dementia in these patients.

Pathological and neuroimaging evidence suggests in addition, that degeneration of cholinergic systems may contribute to balance and gait disturbances in PD. A double blind placebo controlled trial in 2010 (Chunk et al Neurology 2010) showed that the cholinesterase inhibitor donepezil reduced falls in PD subjects. The paper presented results of a cross-sectional PET imaging study of 44 patients with PD without dementia and 15 control subjects. The study found reduced cortical acetylcholinesterase (AChE) hydrolysis rates in the PD fallers compared with control subjects. (p=0.0004).

The study by Henderson et al published now in LANCET NEUROLOGY has included 130 patients with moderate but stable PD without dementia who had had a median of five falls in the previous year. Participants were randomly assigned to placebo or rivastigmine, with the dose being titrated up from 3 mg per day to a target dose of 12 mg per day. The study looked at step time variability during normal walking, during walking while listing words beginning with the same letter and during walking while listing words beginning with alternate letters . At 32 weeks, rivastigmine was associated with a 28% greater reduction in steptime variability (P = .002) compared with placebo, after adjustment for age, cognition, steptime variability, and number of previous falls.

From patient diaries, the researchers gathered information on the number of falls per month. They found, after adjustment for potential confounders, the rivastigmine group had a 45 percent reduction in the rate of falls per month.

Both groups reported a high number of adverse events, but gastrointestinal adverse effects, such as nausea and vomiting, were more common in the treatment group.

The mechanism by which high dose rivastigmine can improve gait and reduce falls in PD is unclear. It is possible that patients taking this drug are able to pay more attention to their walking and therefore fall less often. Rivastigmine may, alternatively, stabilize gait by directly affecting some cholinergic brainstem pathways.

EN EL PUNT DE MIRA

The findings by Henderson et al are truly encouraging since gait, balance problems and falls are an important complication of PD with a major negative impact upon quality of life . Since there are no available pharmacologic treatments for poor postural stability in PD neurologists are generally limited to prescribing physical and occupational therapy. Such therapies, may help to prevent falls, but patients need to be very motivated and relatively cognitively intact.

It is likely that only a subset of patients, those in whom cholinergic terminals are deficient, will benefit from a cholinergic treatment. There is an obvious need to reproduce this results in larger phase 3 trials before rivastigmine can be recommended to prevent falls in daytoday routine clinical practice.

BIBLIOGRAFIA

Henderson EJ, Lord SR, Brodie MA, et al. Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPonD): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol 2016; Epub 2016 Jan 12.

Allen NE, Schwarzel AK, Canning CG. Recurrent falls in Parkinson's disease: a systematic review. Park Dis 2013; 2013: 906274.

Bohnen NI, Müller MLTM, Koeppe RA, et al. History of falls in Parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity. Neurology 2009; 73: 1670–76.

Schrag A, Hovris A, Morley D, Quinn N, Jahanshahi M. Caregiver-burden in Parkinson's disease is closely associated with psychiatric symptoms, falls, and disability. Park Relat Disord 2006; 12: 35–41.

Hausdorff JM, Cudkowicz ME, Firtion R, Wei JY, Goldberger AL. Gait variability and basal ganglia disorders: stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease. Mov Disord 1998; 13: 428–37.

Yarnall A, Rochester L, Burn DJ. The Interplay of Cholinergic Function, Attention, and Falls in Parkinson's Disease. Mov Disord 2011; 26: 2496–503.

Chung K, Lobb BM, Nutt JG, Horak FB. Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease. Neurology 2010; 75: 1263–69.

ARTICLE REVISIÓ

APROXIMACIÓ DIAGNÒSTICA A LES MIOPATIES

Dr. Jordi Diaz-Manera i Dra. Isabel Illa
Unitat de Malalties Neuromusculars. Servei de Neurologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona

RESUM

Les miopaties són un grup molt heterogeni de malalties d'origen hereditari o adquirit. L'estudi dels pacients amb aquesta malaltia combina una bona història clínica i exploració física i la realització de proves complementàries com una ressonància magnètica, analítiques sanguínies, biòpsia muscular i estudis genètics. En aquest treball presentem l'aproximació diagnòstica que fem a la nostra Unitat als pacients amb miopaties.

JUSTIFICACIÓ

Les miopaties són un grup molt ampli de malalties que afecten als músculs dels cos. El desenvolupament de noves tècniques radiològiques i de la genètica, ens ha permès avançar de forma considerable en el seu diagnòstic. S'han descobert nous gens que poden associar-se a malalties musculars, i hem pogut conèixer que fenotips poc comuns es produeixen per mutacions en gens clàssics. Aquests canvis han complicat de forma considerable el camp de la miologia, tant pels experts en malalties neuromusculars com pels neuròlegs generals. Enfront a aquestes novetats, considerem oportuna una revisió sobre l'algoritme diagnòstic de les miopaties, que permeti de forma senzilla aproximar als neuròlegs a aquest apassionant món.

ANTECEDENTS

Les miopaties són un grup de malalties que afecten al músculs del cos humà. No es coneixen de forma exacta la freqüència de les malalties musculars a la població general. És difícil assegurar quina és la causa més freqüent de malaltia muscular ja que no existeixen estudis que cobreixin totes les causes possibles. La miopatia per estatines sembla la causa més freqüent de miopatia, afectant d'un 7 a un 29% de les persones tractades amb aquest fàrmac[1]. Les miopaties d'origen genètic són molt menys freqüents. Existeixen estudis que han intentat conèixer la freqüència de diversos tipus específic de distròfia. Per exemple es coneix que la malaltia de Duchenne és la distròfia muscular més freqüent amb una prevalença estimada de 4,78 casos per cada 100.000 homes[2]. La segueixen en freqüència la distròfia miotònica tipus 1 (DM1) o malaltia de Steinert amb una prevalença de 8,26 per cada 100.000 habitants i la distròfia facio-escàpulo-humeral (FSHD) amb una prevalença de 3,95 casos per cada 100.000 habitants3. Les distròfies de cintures tenen una prevalença menor, afectant a 1,63 casos per cada 100.000 habitants[3]. Desgraciadament no coneixem la freqüència de molts tipus de miopaties, tant genètiques com adquirides.

Els símptomes que presenten els pacients són molt variables, des de les miàlgies fins a la debilitat muscular, passant per la miotonia, les rampes musculars, les contractures articulars o els símptomes cardio-respiratoris associats a la malaltia. El tractament de les miopaties depèn de la causa que les produeixi. Les causes adquirides de miopatia, com les tòxiques, endocrines o inmunomediades tenen tractament etiològic (evitar causa tòxica, tractament hormonal, immunosupressors, etc...). Les miopaties hereditàries no tenien fins fa uns anys cap tractaments etiològic, i la teràpia en aquest grup de malalties es basava en la rehabilitació, les mesures ortopèdiques i el tractament de les complicacions cardio-respiratòries. No obstant, en els darrers anys han aparegut tractaments específics per algunes de les miopaties hereditàries, com és el cas de la distròfia muscular de Duchenne (corticoides), o de la malaltia de Pompe (teràpia enzimàtica substitutiva) que han demostrat eficàcia i que modifiquen la història natural de la malaltia endarrerint la progressió dels símptomes.

PROCÉS DIAGNÒSTIC DE LES MIOPATIES

1.- HISTÒRIA CLÍNICA

La història clínica és una part fonamental del procés diagnòstic dels pacients amb miopaties. És bàsic conèixer el moment en que s'inicien els símptomes. Molts pacients hauran començat els símptomes a

l'edat adulta, sense que recordin cap alteració de la seva infància. En canvi en molts altres casos, els símptomes poden haver ocorregut des de l'edat escolar. És en aquests casos important conèixer si va haver-hi retràs a l'adquisició d'habilitats motores (hipotonia perinatal, edat d'inici de marxa, alteracions motores detectades a l'escola, etc...)[4]. Moltes miopaties metabòliques cursen amb agulletes després de la realització d'esforços físics ja des d'una edat temprana[5]. Per tant, conèixer en exactitud si podríem haver existit símptomes abans del moment en el que el pacient situa l'inici de la malaltia és una part important de la història clínica.

Conèixer el ritme de progressió dels símptomes és també clau. La majoria de miopaties inflamatòries tenen una evolució agua o subaguda, especialment la dermatomiositis i la polimiositis: en aquests casos el pacient es queixarà de debilitat muscular que afecta típicament a les cintures, dolor muscular i en ocasions poden tenir símptomes bulbars com disfàgia, dificultat per aguantar el cap dret i en el cas de la dermatomiositis, les característiques alteracions cutànies[6]. En la majoria dels casos però la progressió acostuma a ser lenta, en mesos o anys. Es el cas de les distròfies musculars, en que els pacients inicien els símptomes per exemple a l'adolescència i poden passar anys fins que desenvolupin una discapacitat notable[7]. La progressió no sempre es continuada en tots els casos, per exemple la distròfia facio-escàpulo-humeral (FSH) es caracteritza per èpoques en que els símptomes s'estabilitzen i d'altres a on el pacients noten un empitjorament ràpid de la malaltia[8]. Hi ha miopaties com les metabòliques caracteritzades per intolerància a l'exercici (miopatia de McArdle o el dèficit de MADA) on els símptomes no progressen, si no que són constants i estàtics[9].

Si el pacient desenvolupa debilitat és fonamental conèixer per on varen començar els símptomes. Per exemple, les miopaties distals es caracteritzen per un inici de la debilitat afectant a la musculatura distal de les extremitats inferiors i en menor freqüència de les superiors[10]. A la seva vegada, podem distingir entre les formes que afecten al compartiment anterior de les cames (com podria ser la titinopatia o la malaltia de Laing) i les del compartiment posterior (com podria ser la disferlinopatia o les mutacions al gen ANO5)[11]. La majoria de malalties que afecten inicialment al compartiment distal de les extremitats són d'origen genètic, però d'altres com la miositis per cossos d'inclusió (IBM) també es poden presentar amb debilitat distal de les cames[12]. La debilitat de cintures és molt menys específica i com ja hem comentat, es pot observar en miopaties adquirides i hereditàries. La debilitat de la musculatura bulbar pot produir disfàgia, disàrtria, dispnea i dificultat per aixecar el cap. Les malalties que afecten a aquests músculs des de fases inicials poden ser adquirides (miopaties inflamatòries o endocrines com el dèficit de paratohormona) però també hereditàries (les miopaties mitocondrials o la distròfia oculo-faríngea (DOF))[13, 14]. L'afectació oculomotora és característica de les miopaties mitocondrials i la DOF, però també es pot trobar a les alteracions tiroidees[14, 15].

El dolor muscular és molt inespecífic com a símptoma guia. Pot estar present en les miopaties metabòliques que cursen amb intolerància a l'exercici. La presència de dolor continuat que apareix amb qualsevol activitat repetitiva, com netejar-se les dent o batre un ou fa pensar en un dèficit de MADA[16]. El dolor muscular que s'inicia als pocs minuts de començar un exercici ens fa pensar en una glucogenosi com la causa més probable (McArdle i d'altres), però si el dolor triga més de 30 minuts en aparèixer fa pensar en una malaltia dels lípids[17]. Hi ha no obstant malalties a on el dolor el constant, com les miopaties inflamatòries (tot i que no sempre s'acompanyen de dolor) o algunes distròfies com la malaltia de Steinert o la distròfia miotònica tipus II. Els símptomes de tipus fibromiàlgic, amb dolor constant que augmenta a la palpació muscular es pot veure a algunes miopaties mixtes del teixit connectiu (especialment la malaltia de Sjögren) o a les fascitis, a on a part del dolor muscular hi ha un empastament cutani considerable[18, 19].

Els pacients poden queixar-se de rampes musculars freqüents que afecten a les cames o els braços, essent característics d'algunes miopaties adquirides (alteracions iòniques com els relacionats amb el calci o els trastorns de la tiroides) però també de malalties hereditàries com les glucogenosis (McArdle)[20].

La miotonia o incapacitat per relaxar la musculatura després d'un esforç es característic d'algunes miopaties hereditàries. Els pacients es queixen a vegades de dificultats per començar un exercici, amb la sensació que tenen la musculatura rígida que millora quan fan contraccions repetides dels músculs. Les distròfies miotòniques o la miotonia congènita s'acostuma a associar a aquesta dada. Ocasionalment, la miotonia apareix amb la repetició de l'exercici, essent coneguda aleshores com paramiotonia, que és típica de les mutacions al canal de sodi[21]. Les causes adquirides de miotonia són raríssimes, però es pot veure a pacient que es tracten amb cloroquina, colxicina o clofibrats[22].

2.- EXPLORACIÓ FÍSICA

L'objectiu de l'exploració física en els pacients amb una sospita de miopaties és el de demostrar la presència d'alteracions que confirmin aquest diagnòstic, i trobar canvis que ens permetin orientar el diagnòstic etiològic (Figura 1). És important establir quin és el grau de debilitat. Nosaltres utilitzem habitualment l'escala MRC que quantifica de 0 a 5 la força muscular de tots els músculs del cos i permet fer un seguiment de la progressió de la malaltia[23]. L'exploració física ha de permetre avaluar quins són els grups musculars afectes i diferenciar entre els grans grups de fenotips característics: debilitat de cintures, debilitat escapulo-peroneal, debilitat distal i saber si existeix debilitat facial, de la musculatura oculomotora o de la musculatura axial associada al quadre[24]. En general aquests patrons no són patognomònics de cap etiologia concreta, però poden ser altament suggestius. Per exemple, la presència de ptosis, disfàgia i debilitat de la musculatura proximal de les cames és característica de la DOF[25]. En canvi l'existència d'una debilitat facial, escapular i distal anterior de les cames es típica de la distròfia FSH. La debilitat axial, que pot provocar una rigidesa axial o una camptocòrnia, pot associar-se a moltes de les miopaties adquirides i hereditàries[26]. La debilitat de cintures pura, sense altres alteracions, pot esser causa d'una miopatia hereditària (una distròfia muscular) però també d'una miopatia adquirida.

L'existència d'atròfies o hipertròfies selectives és una dada de gran utilitat a l'exploració física. Per exemple, la hipertròfia de panxells es típica de processos hereditaris com les distrofinopaties. La hipertròfia muscular generalitzada pot trobar-se a algunes canalopaties, com la malaltia de Thomsen a on acompanyen a la miotonia. L'atròfia selectiva és també d'utilitat, per exemple l'atròfia de bessons es pot veure a multitud de distròfies musculars i miopaties distals, però l'atrofia del supinador és suggestiva de la distròfia FSH.

La presència d'escàpula alada posa de manifest una debilitat i/o atròfia de la musculatura periescapular. Quan l'atròfia afecta al múscul serrato anterior, l'escàpula es desplaça des de la base, sortint cap a fora la punta de l'escàpula. Això és característic de la distròfia FSH, però també d'una lesió del nervi toràcic llarg. Quan l'atròfia afecta al romboides, les escàpules s'obrin en forma de llibre, essent aquesta una alteració típica d'algunes distròfies (calpaina, LGMD-2I) però també d'algunes miopaties inflamatòries, com per exemple les associades a esclerodèrmia.

La presència de contractures articular es característica de processos hereditaris i rarament es troben a malalties adquirides. Típicament afecten als colzes i als turmells, poden trobar-se a miopaties congènites o a algunes distròfies musculars com la malaltia d'Emery-Dreifuss o en fases avançades de les distrofinopaties. Les contractures als dits de les mans són menys habituals, i es poden trobar als dèficit de col·lagen VI, però també a la fase final de la malaltia de Duchenne.

Algunes alteracions morfològiques ens indicaran debilitat en el període de desenvolupament muscular. Per exemple, una paladar ogival fa pensar en debilitat facial durant la joventut, com es el cas de la malaltia de Steinert o de les miopaties congènites. Es coneix com fasices miopàtica l'existència d'una fascies allargada que s'acompanya de ptosis i paladar ojival i que es pot veure a tots els pacients amb debilitat facial d'inici precoç. L'existència d'escoliosi es típica de les miopaties congènites o de la distròfia muscular de Duchenne. La rigidesa de l'esquena, amb la incapacitat del pacient de poder doblegar-se sobre si mateix, o la del coll amb incapacitar per realitzar la flexo-extensió del coll, són típiques d'algunes miopaties com la malaltia d'Emery-Dreifuss, les laminopaties, els dèficits de col·lagen VI o inclòs de les mutacions als gen FHL-I[27].

La percussió muscular és important ja que pot posar de manifest la presència de miotonia. És especialment facial de trobar al múscul oponent dels dits de les mans, però es pot trobar també a la llengua. La percussió del bíceps o del quàdriceps pot provocar l'aparició de fasciculacions musculars, típic d'algunes malalties neurògenes però també de la síndrome d'Isaacs. EL fenomen de rippling, caracteritzat per un moviment ondulant dels músculs amb la contracció, pot desencadenar-se premen amb força els músculs dels pacients o percutint-los de forma repetida. Si bé no és patognomònic, el rippling és molt característic del dèficit de caveolina[28].

Les alteracions cutànies són freqüents en algunes malalties musculars. Ja hem comentat que són part del diagnòstic de la dermatomiositis, on es freqüent trobar eritema violaci a les parpelles, eritema facial, al pit, als colzes i lesions a les falanges distals. A vegades ens podem trobar una pell rugosa al front, a braços i a cames, que es coneix com hiperqueratosis pillaris i es típic dels dèficit de col·lagen VI[29]. L'engruiximent i empastament cutani es pot veure a processos esclerodermiformes locals (morfea) o generalitzats, però també a les fascitis inflamatòries, que com hem dit s'acompanyen de dolor local[30]. Finalment, la

presència de telangièctasis pot suggerir el diagnòstic d'esclerodèrmia.

És precís fer una exploració neurològica complerta en tots els casos, especialment estudiant la presència de dèficits sensitius i o alteracions dels reflexes que ens parlin d'una polineuropatia associada, com és el cas d'algunes miopaties (MELAS, miopaties miofibril·lars o la síndrome de McLeod)[31].

L'exploració sistèmica està dirigida a identificar alteracions d'altres òrgans que s'associen a les miopaties. Per exemple, els edemes perifèrics o la ingurgitació venosa jugular fan pensar en una insuficiència cardíaca produïda per una cardiopatia estructural que acompanya moltes de les miopaties hereditàries i adquirides. L'existència d'hepatomegàlia fa pensar en malalties de dipòsit, com la malaltia de Pompe i altres glucogenosis.

3.- PROVES COMPLEMENTÀRIES

a) Analítica sanguínia

Les analítiques sanguínies son d'utilitat per l'estudi etiològic de les miopaties. En primer lloc necessitem saber si existeixen xifres elevades de creatinquinasa (CPKs)[32]. El valor que es considera patològic varia depenent del laboratori, però normalment en població blanca es considera patològic xifres per sobre de les 200 U/L. En casos de hiperckèmia asimptomàtic, recomanem sempre repetir l'estudi més d'un ocasió avisant al pacient de la necessitat de no fer esport o esforços físics destacables una setmana abans de l'analítica, per confirmar l'existència de CPKs elevades[33]. No totes les miopaties cursen amb xifres altes de CPKs. Hi ha malalties metabòliques com el dèficit de carnitoina-palmitoil transferasa on les CPKs s'eleven només durant les crisi de rabdomiòlisi[34]. Algunes malalties s'associen a xifres de CPKs molt elevades (per sobre de 10 vegades la normalitat) com seria el cas de la malaltia de Duchenne o la disferlinopatia. En general les CPKs no són útils per fer el seguiment del pacient. No es correlacionen amb el grau de debilitat i es important conèixer que els corticoides faciliten l'eliminació renal de les CPKs[6].

A més de les CPKs, l'analítica ens permetrà estudiar si existeixen alteracions hormonals destacables. Nosaltres incloem sempre l'estudi de l'hormona tiroïdal, la vitamina D i la paratohormona en aquells casos de debilitats fluctuants o de ràpida evolució[35]. L'existència de xifres elevades de lactat o piruvat ens fan pensar en una disfunció mitocondrial, orientant el cas cap aquest grup de malalties. L'elevació dels enzims hepàtics pot ser fals, i estar relacionat amb una destrucció muscular. Cal recordar que les GOT s'expressen també al múscul i en casos de ruptura muscular s'eleven en sang perifèrica en una ratio de 1/10 en relació a les CPKs. Una elevació de tots els enzims hepàtics ens ha de fer pensar en un dipòsit de material hepato-muscular com succeeix a determinades miopaties, com les glucogenosis.

Si bé no existeixen anticossos específics de malalties musculars, als darrers anys s'han descrit anticossos que s'associen amb freqüència a les miopaties inflamatòries. És el cas dels anticossos anti-JO que poden associar-se a polimiotisits amb afectació respiratòria, els anticossos anti-SRP típics de miopaties necrotitzants o els anti-HMGCOa reductasa típics de les miopaties produïdes per estatines[36, 37].

b) Electromiografia

En la nostra opinió tots els pacient que està essent visitats per una sospita de miopatia han de ser estudiats amb electromiografia[38]. Aquest estudi ha d'incloure de forma sistemàtica un estudi de les conduccions sensitives i motores, per descartar la presència d'una neuropatia associada. És precís fer una estimulació repetitiva, especialment si el pacient presenta debilitat proximal, fatigabilitat o hi ha una fluctuació dels símptomes. Pensem que el lloc més idoni d'estudi són grups musculars proximals de les extremitats superiors, como per exemple el trapezi. L'estudi amb agulla coaxial ens permetrà conèixer per un costat si hi ha activitat espontània, descarregues d'alta freqüència o miotòniques i per un altra si el potencials d'unitat motora són d'aspecte miogènic o neurògen[39]. Finalment, valorem l'activitat voluntària màxima per evidenciar si el patró és normal, està reduïda o té un patró interferencial precoç característic de les miopaties. El rendiment de l'estudi d'agulla augmenta si l'estudi es realitza sobre músculs dèbils. Recomanem fer l'estudi després de l'extracció de sang per valorar CPKs, ja que òbviament l'estudi amb agulla augmenta el seu valor en sang de forma transitòria.

c) Estudis d'imatge muscular

Als darrers anys s'ha implementat la utilització de la ressonància magnètica (RM) com a eina d'estudi de les miopaties (Figura 2). Utilitzem dues seqüències de forma rutinària, el T1 que ens permet identificar la presència de greix en els músculs, i el STIR que permet valorar l'existència d'edema, normalment associat a inflamació muscular[40]. La RM pot ser d'ajuda per identificar músculs per biòpsia en pacients sense una clara debilitat muscular (on biopsiarem els músculs a on existeixin canvis al T1 o STIR) o en aquells a on la debilitat muscular és màxima (a on biopsiarem

músculs a on la infiltració sigui parcial però no completa). Els estudis de RM permeten a mes identificar quins músculs es troben afectes en els pacients i descriure patrons d'atròfia muscular. En els darrers anys s'han identificat nombrosos patrons que poden guiar en l'estudi de la causa genètica d'una determinada distròfia muscular[41, 42]. A més la RM, ens permet valorar l'evolució dels canvis a l'estructura muscular en el temps.

d) Biòpsia muscular

La biòpsia muscular segueix sent una tècnica molt utilitzada a l'estudi de les miopaties[43]. El rendiment de la biòpsia és màxim si es fa sobre un múscul patològic, bé perquè mostri debilitat a l'exploració física, bé perquè tingui canvis als estudis d'imatge. Nosaltres realitzem de forma rutinària biòpsies obertes ja que la quantitat de teixit que es pot obtenir és major i ens permet realitzar estudis histològics, però també guardar mostra per microscòpia electrònica, per l'estudi de proteïnes mitjançant western-blot i per poder fer cultius en cas de que siguin necessaris. L'objectiu dels estudis histològics és saber si existeixen alteracions morfològiques, dipòsits de glucògen o lípids, alteració en la funció mitocondrial o infiltrats inflamatoris al múscul (Figura 2). Amb els estudis d'immunofluorescència o immunohistoquímica podem estudiar l'expressió de proteïnes determinades. Això ens permet conèixer si existeix un dèficit d'alguna de les proteïnes de membrana característica (distrofina, sarcoglicà, disferlina, etc..) o si existeixen depòsits patològics de proteïnes (miotilina, desmina, etc...).

e) Estudis genètics

L'aparició de les tècniques de Next Generarion Sequencing has suposat una autèntica revolució al món de les malalties neuromusculars. La possibilitat d'analitzar múltiples gens de forma relativament barata i senzilla en un únic pacient és un avanç important respecte a la seqüenciació Sanger de gen per gen. A pesar de tot, creiem que l'aproximació clàssica de descripció de fenotip, seguida d'un raonament clínic abans d'entrar a l'estudi genètic és fonamental per tal d'establir un algoritme diagnòstic correcte[44]. Si no fem aquest esforç diagnòstic ens trobarem en múltiples ocasions amb casos en els que trobem canvis a gens que no produeixen de forma típica el fenotip que presenta el nostre pacient, i és en aquest moment quan més dubtes podem tenir. És necessari treballar de forma conjunta entre els equips de neurologia i de genètica per establir els camins a seguir en cada un dels casos.

BIBLIOGRAFIA

[1] Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. European heart journal 2015;36:1012-1022.

[2] Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. Neuromuscular disorders : NMD 2014;24:482-491.

[3] Mah JK, Korngut L, Fiest KM, et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Epidemiology of the Muscular Dystrophies. The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques 2016;43:163-177.

[4] North KN, Wang CH, Clarke N, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. Neuromuscular disorders : NMD 2014;24:97-116.

[5] Di Mauro S. Muscle glycogenoses: an overview. Acta myologica : myopathies and cardiomyopathies : official journal of the Mediterranean Society of Myology / edited by the Gaetano Conte Academy for the study of striated muscle diseases 2007;26:35-41.

[6] Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet 2003;362:971-982.

[7] Bushby K. Diagnosis and management of the limb girdle muscular dystrophies. Practical neurology 2009;9:314-323.

[8] Tawil R, Van Der Maarel SM. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. Muscle & nerve 2006;34:1-15.

[9] DiMauro S, Lamperti C. Muscle glycogenoses. Muscle & nerve 2001;24:984-999.

[10] Udd B. Distal muscular dystrophies. Handbook of clinical neurology 2011;101:239-262.

[11] Illa I. Distal myopathies. Journal of neurology 2000;247:169-174.

[12] Dimachkie MM, Barohn RJ. Inclusion body myositis. Neurologic clinics 2014;32:629-646, vii.

[13] DiMauro S, Schon EA, Carelli V, Hirano M. The clinical maze of mitochondrial neurology. Nature reviews Neurology 2013;9:429-444.

[14] Tonner DR, Schlechte JA. Neurologic complications of thyroid and parathyroid disease. The Medical clinics of North America 1993;77:251-263.

[15] Schoser BG, Pongratz D. Extraocular mitochondrial myopathies and their differential diagnoses. Strabismus 2006;14:107-113.

BIBLIOGRAFIA

[16] Sabina RL. Myoadenylate deaminase deficiency. A common inherited defect with heterogeneous clinical presentation. Neurologic clinics 2000;18:185-194.

[17] van Adel BA, Tarnopolsky MA. Metabolic myopathies: update 2009. Journal of clinical neuromuscular disease 2009;10:97-121.

[18] Vitali C, Del Papa N. Pain in primary Sjogren's syndrome. Best practice & research Clinical rheumatology 2015;29:63-70.

[19] Lebeaux D, Sene D. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease). Best practice & research Clinical rheumatology 2012;26:449-458.

[21] Heatwole CR, Statland JM, Logigian EL. The diagnosis and treatment of myotonic disorders. Muscle & nerve 2013;47:632-648.

[22] Kwiecinski H. Myotonia induced by chemical agents. Critical reviews in toxicology 1981;8:279-310.

[23] Florence JM, Pandya S, King WM, et al. Intrarater reliability of manual muscle test (Medical Research Council scale) grades in Duchenne's muscular dystrophy. Physical therapy 1992;72:115-122; discussion 122-116.

[24] Emery AE. The muscular dystrophies. Lancet 2002;359:687-695.

[25] Brais B. Oculopharyngeal muscular dystrophy. Handbook of clinical neurology 2011;101:181-192.

[26] Witting N, Andersen LK, Vissing J. Axial myopathy: an overlooked feature of muscle diseases. Brain : a journal of neurology 2016;139:13-22.

[27] Bonnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, et al. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. Neuromuscular disorders : NMD 2014;24:289-311.

[28] Woodman SE, Sotgia F, Galbiati F, Minetti C, Lisanti MP. Caveolinopathies: mutations in caveolin-3 cause four distinct autosomal dominant muscle diseases. Neurology 2004;62:538-543.

[29] Bonnemann CG. The collagen VI-related myopathies: muscle meets its matrix. Nature reviews Neurology 2011;7:379-390.

[30] Careta MF, Romiti R. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. Anais brasileiros de dermatologia 2015;90:62-73.

[31] Cassereau J, Codron P, Funalot B. Inherited peripheral neuropathies due to mitochondrial disorders. Revue neurologique 2014;170:366-374.

[32] Silvestri NJ, Wolfe GI. Asymptomatic/pauci-symptomatic creatine kinase elevations (hyperckemia). Muscle & nerve 2013;47:805-815.

[33] Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. European journal of neurology 2010;17:767-773.

[34] Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. Muscle & nerve 2002;25:332-347.

[35] Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. Molecular aspects of medicine 2008;29:407-414.

[36] Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. Muscle & nerve 2013;48:477-483.

[37] Ghirardello A, Bassi N, Palma L, et al. Autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. Current rheumatology reports 2013;15:335.

[38] Barboi AC, Barkhaus PE. Electrodiagnostic testing in neuromuscular disorders. Neurologic clinics 2004;22:619-641, vi.

[39] Hehir MK, Logigian EL. Electrodiagnosis of myotonic disorders. Physical medicine and rehabilitation clinics of North America 2013;24:209-220.

[40] Straub V, Carlier PG, Mercuri E. TREAT-NMD workshop: pattern recognition in genetic muscle diseases using muscle MRI: 25-26 February 2011, Rome, Italy. Neuromuscular disorders : NMD 2012;22 Suppl 2:S42-53.

[41] Diaz-Manera J, Alejaldre A, Gonzalez L, et al. Muscle imaging in muscle dystrophies produced by mutations in the EMD and LMNA genes. Neuromuscular disorders : NMD 2016;26:33-40.

[42] Paradas C, Llauger J, Diaz-Manera J, et al. Redefining dysferlinopathy phenotypes based on clinical findings and muscle imaging studies. Neurology 2010;75:316-323.

[43] Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, et al. EFNS review on the role of muscle biopsy in the investigation of myalgia. European journal of neurology 2013;20:997-1005.

[44] Ghaoui R, Cooper ST, Lek M, et al. Use of Whole-Exome Sequencing for Diagnosis of Limb-Girdle Muscular Dystrophy: Outcomes and Lessons Learned. JAMA neurology 2015;72:1424-1432.

FIGURA 1

Detalls semiològics en alguns pacients amb miopaties.

A. Atròfia parcel·lar del bíceps en un pacient amb disferlinopatia (LGMD-2B).

B. Atròfia del pectoral en un pacient amb distròfia FSH.

C. Contractures distals als flexors dels dits en una pacient amb dèficit de col·lagen VI.

D. Hipertròfia de panxells en un pacient amb malaltia de Duchenne.

E. Escàpula alada bilateral a pacient amb mutació al gen de la caveolina.

F. Contractures a colzes a pacient amb malaltia d'Emery_Dreifuss.

G. Seqüencia que mostra la incapacitat d'una pacient amb mutació al gen de la titina per posar-se de talons.

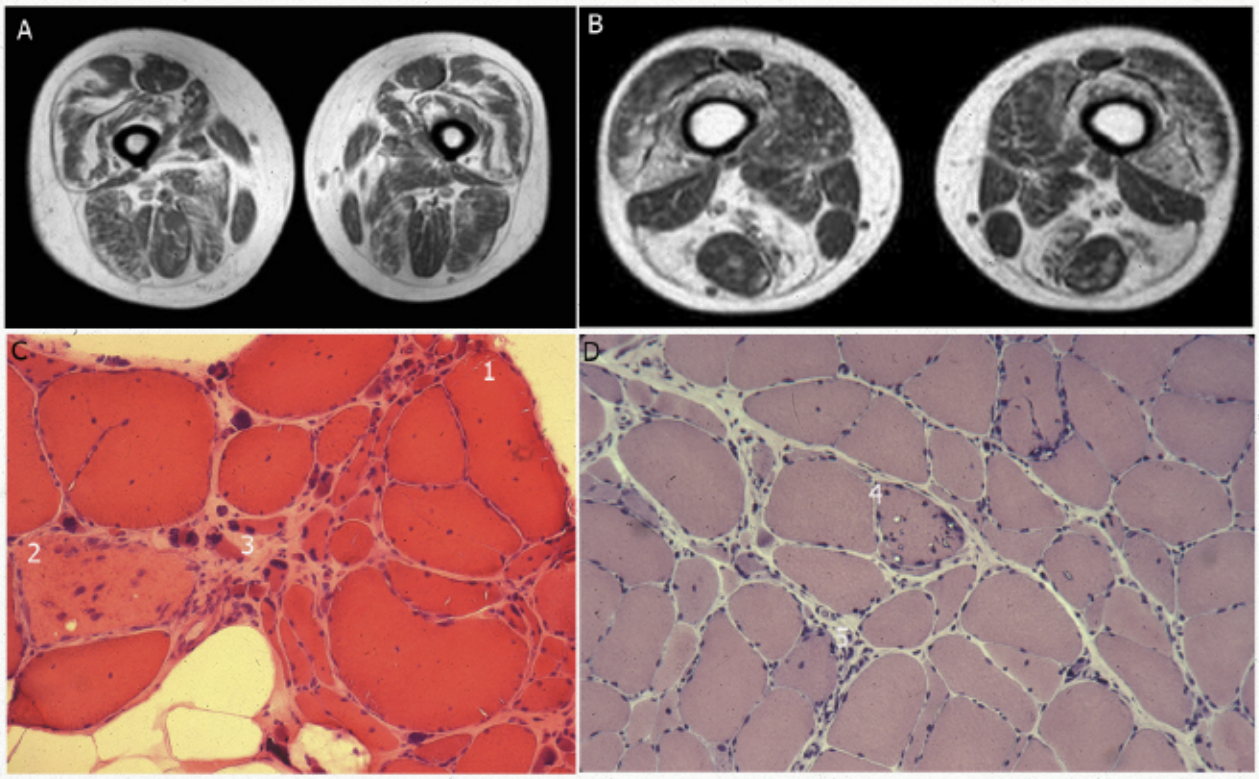


FIGURA 2

RM muscular i estudis histològics: Dues proves de gran ajuda pel diagnòstic dels pacients.

A: RM muscular de les cames que mostra atròfia concèntrica al quàdriceps a un pacient amb dèficit de col·lagen VI.

B: Atròfia del compartiment posterior a un pacient amb distròfia per dèficit de lamina.

C: Tinció d'hematoxilina eosina que mostra característiques típiques d'un pacient amb una distròfia muscular: variabilitat a la mida de les fibres i splitting (1), fibres necròtiques (2), augment del teixit fibrós (3) i gras.

D: Tinció d'hematoxilina eosina d'un pacient amb una miositis amb cossos d'inclusió que mostra signes de cronicitat com variabilitat a la mida de les fibres, augment del teixit connectiu, vacuoles ribetejades (4) i infiltrats inflamatoris (5).

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

PATOLOGIA VASCULAR CEREBRAL

AMYLOID PRECURSOR PROTEIN METABOLISM AND INFLAMMATION MARKERS IN PRECLINICAL ALZHEIMER DISEASE

World J Clin Cases. 2015 May 16;3(5):418-2

Arboix A

Hospital Universitari del Sagrat Cor de Barcelona

RESUM

El diagnòstic i el control dels factors de risc cardiovascular és un objectiu prioritari en la prevenció primària i secundària de l'ictus agut. La hipertensió arterial, la fibril·lació auricular i la diabetis mellitus són els factors de risc més comuns per a esdeveniments cerebrovasculars aguts, analitzats globalment, encara que s'han identificat nous factors de risc, com ara els trastorns respiratoris del son, marcadors inflamatoris o l'increment del gruix de la íntima-capa mitjana a la caròtida. No obstant això, el perfil de factors de risc cardiovascular difereix en funció dels diferents subtipus d'ictus. La fibril·lació auricular i la cardiopatia isquèmica són més freqüents en els pacients amb infart cardioembòlic; la hipertensió arterial i la diabetis ho és en pacients amb infart lacunar; i la malaltia vascular perifèrica, la hipertensió arterial, la diabetis, l'accident isquèmic transitori i la malaltia pulmonar obstructiva crònica predomina en els pacients amb infart aterotrombòtic. Aquesta revisió té com a objectiu presentar dades actualitzades sobre els factors de risc vascular cerebral, així com descriure els nous i emergents factors de risc en pacients amb ictus.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

PATOLOGIA VASCULAR CEREBRAL

MALIGNANT MIDDLE CEREBRAL ARTERY INFARCTION: A CLINICAL STUDY OF 32 PATIENTS

Rev Invest Clin. 2015 Jan-Feb;67(1):64-70

Arboix A*, García-Eroles L*, Oliveres M*, Comes E*, Sánchez MJ*, Massons J*.
Hospital Universitari del Sagrat Cor de Barcelona

RESUM

FONAMENT I OBJECTIU

L'Infart de l'artèria cerebral mitjana maligne és un tipus devastador d'accident cerebrovascular isquèmic agut en el qual els predictors clínics romanen encara escassament coneguts. El present estudi té com a objectiu millorar el coneixement sobre els seus factors pronòstics a través d'una anàlisi clínica d'una mostra de pacients amb infart cerebral maligna de l'artèria silviana del nostre registre d'ictus.

MATERIAL I MÈTODES

D'un total de 1.396 pacients amb ictus isquèmic de l'artèria cerebral mitjana inclosos en el registre de l'hospital Sagrat Cor de Barcelona, es van identificar 32 pacients amb infart maligne de l'artèria cerebral mitjana (2,3%).Les variables clíniques, anamnèsiques demogràfiques i evolutives d'aquest subgrup de pacients es van comparar amb la resta de pacients amb isquèmia no maligne de l'artèria cerebral mitjana. El valor predictiu independent de cada variable en el desenvolupament d'un infart de l'artèria cerebral mitjana maligna es va avaluar amb una anàlisi de regressió logística.

RESULTATS

L'edat mitjana va ser de 74,7 (DE, 11,4) anys i el 50% eren homes. A l'hospital varen morir vuit pacients (25%) i el mal pronòstic (mortalitat o severa focalitat a l'alta) va estar present en 16 pacients (50%). La disminució del nivell de consciència (OR: 4,17; IC del 95%: 2,02-8,61), la presència de nàusees o vòmits (OR: 3,65; IC del 95%: 1,40-8,49), i el tabaquisme de > 20 cigarretes/dia (OR: 2,62; 95 % IC: 1,03-6,64) varen ser factors pronòstics independents per a l'infart cerebral maligne de l'artèria silviana en l'anàlisi multivariant.

CONCLUSIONS

L'Infart de l'artèria cerebral mitjana maligne és una condició clínica poc freqüent associada amb mal pronòstic i una alta taxa de mortalitat hospitalària. En la nostra mostra, la disminució de la consciència, les nàusees o vòmits, i el tabaquisme, foren els principals factors clínics independents associats.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

PATOLOGIA VASCULAR CEREBRAL

CURRENT PERSPECTIVES ON CARDIOEMBOLIC ISCHEMIC STROKE IN VERY OLD PATIENTS

Research Reports in Clinical Cardiology 2015:6: 1–10.

Arboix A*, Massons J*, Alió J*

Hospital Universitari del Sagrat Cor de Barcelona

RESUM

La població d'edat molt avançada (85 anys o més) representa el segment de més ràpid creixement en els països desenvolupats. L' Infart cardioembòlic (IC) representa el 14% -30% de

tots els infarts cerebrals i és la més severa entitat isquèmica cerebral amb la més alta mortalitat hospitalària. A més, els IC s'associen amb una baixa freqüència de pacients lliures de símptomes al moment de l'alta hospitalària i presenten un risc no menyspreable de recurrència embòlica precoç. D'altra banda, el cardioembolisme es precisament el subtipus d'ictus isquèmic més comú en aquests pacients molt vells.

No obstant això, alguns aspectes clínics de l'evolució natural de la malaltia en els pacients d'edat molt avançada són encara poc definits. El present estudi presenta una revisió actualitzada dels aspectes rellevants dels IC remarcant la seva clínica, les característiques biològiques, les implicacions pronòstiques, i les estratègies de tractament, que poden contribuir a millorar la qualitat en l'atenció i en l'assistència del pacients amb ictus cardioembòlic agut en pacients d'edat molt avançada. Es discuteixen els aspectes més rellevants sobre la base de les dades publicades en la literatura i l'experiència dels autors en el maneig de pacients amb accident cerebrovascular, recollits de el registre d'ictus de l'Hospital del Sagrat Cor de Barcelona. Es fa esment principalment als següents aspectes: dades epidemiològiques i factors de risc, característiques clíniques, diagnòstic diferencial cardíac, entitats cardioembòliques especials, la teràpia trombolítica, el tractament antitrombòtic, i les indicacions de futures línies d'investigació.

L'Ictus cardioembòlic és un tema important que es troba en la frontera entre la cardiologia i neurologia vascular. L'impacte dels IC en els pacients, la seva salut i la seva qualitat de vida, i en els sistemes d'atenció de salut i en la societat en general, mereixen la realització d'una revisió actualitzada dels problemes actuals clínics, els avenços i les controvèrsies en el tema del cardioembolisme en el pacient d'edat molt avançada.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

PATOLOGIA VASCULAR CEREBRAL

DEFINITIONS FOR LACUNAR SYNDROMES, LACUNAR STROKES, LACUNAR INFARCTS AND LACUNES: FROM CLINICAL TO NEUROIMAGING

Int. J. of Neurol. Res. 2015 June 1(2): 68-71

Arboix A*, Sánchez MJ*

Hospital Universitari del Sagrat Cor de Barcelona

RESUM

Un ús racional i lògic de la nomenclatura relativa al maneig dels infarts lacunars encara ens cal. El terme "síndrome lacunar" implica només un aspecte clínic i semiològic; la definició d'"ictus lacunar" implica un aspecte clínic semiològic i de neuroimatge; el terme "infart lacunar" ens relaciona amb un subtipus particular d'ictus isquèmic i la definició de "llacuna" es refereix només a les troballes habitualment silents en la neuroimatge. Seria convenient doncs utilitzar una nomenclatura precisa quan parlem de la malaltia de petit vas cerebral i, en concret, sobre els ictus de tipus lacunar, ja que això donarà lloc a una definició més precisa, adequada i prudent i millorarà la qualitat dels estudis i investigacions realitzats en aquesta temàtica.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

TRASTORNS DEL MOVIMENT

LINKING ESSENTIAL TREMOR TO THE CEREBELLUM: NEUROCHEMICAL EVIDENCE

Cerebellum 2015 Oct 26. PMID: 26498765.

Marin-Lahoz J. *, Gironell A.*

Unitat de Trastorns del Moviment. Servei de Neurologia. Hospital de Sant Pau. Barcelona. (*Socis SCN)

RESUM

La fisiopatologia i l'anatomia exacta del tremolor essencial (TE) continuen sense ser ben coneguts. Un dels pilars que suporta que el cerebel és el principal locus del TE es la neuroquímica. En aquesta revisió s'examina la relació entre les alteracions neuroquímiques descrites en el TE i el cerebel. La revisió està basada en dades publicades sobre alteracions neuroquímiques en el TE en estudis amb humans i animals.

El GABA es el principal neurotransmissor involucrat en la fisiopatologia del TE. Hi ha varis estudis sobre el GABA que clarament apunten al rol principal del cerebel. Hi ha poques dades sobre altres alteracions neuroquímiques en el TE. Aquestes inclouen estudis amb noradrenalina, glutamat, adenosina, proteïnes y canals de calci tipus T. Així, un únic estudi mostra nivells elevats de noradrenalina en el còrtex cerebel·lós. Un altre estudi sobre la serotonina resulta negatiu per a afectació cerebel·losa. Finalment, estudis en canals de calci tipus T troben resultats positius relacionant la ritmicitat del TE y el cerebel. En resum, la neuroquímica recolza que el cerebel sigui el principal locus anatòmic en TE. El principal neurotransmissor involucrat es el GABA i, avui en dia, la hipòtesi GABA continua sent la teoria fisiopatològica mes robusta del TE. Ara be, aquesta hipòtesi no descarta altres mecanismes. Es necessiten mes estudis sobre neuroquímica i TE. Això és fonamental per a poder desenvolupar teràpies farmacològiques més efectives per a aquesta entitat tan prevalent.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

TRASTORNS DEL MOVIMENT

AGOMELATINE FOR DEPRESSION IN PARKINSON DISEASE: ADDITIONAL EFFECT ON SLEEP AND MOTOR DYSFUNCTION

J Clin Psychopharmacol 2015; 35: 719-723.

Avila A. 1*, Cardona X. 2, Martin-Baranera M. 3, León L. 1, Caballol N. 1*, Millet P. 1*, Bello J. 1*

Servei de Neurologia1, Unitat de Psiquiatria2 i Unitat d' Epidemiologia3. Consorci Sanitari Integral: Hospital General de l'Hospitalet, Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi i Hospital Dos de Maig. Barcelona. (*Socis SCN)

RESUM

INTRODUCCIÓ

La depressió i els trastorns del son són alguns dels símptomes no motors amb major prevalença a la malaltia de Parkinson (MP). L'agomelatina és un antidepressiu que actua com agonista MT1 i MT2, i com antagonista 5HT2c.

OBJECTIU

Avaluar l'eficàcia de l'agomelatina en pacients amb MP i depressió, d'una banda sobre els símptomes depressius , i d'altre banda, sobre la qualitat del son i els símptomes parkinsonians. Mètodes. Les avaluacions es van realitzar abans del tractament i 6, 12 i 24 setmanes després, amb una varietat d'escales psiquiàtriques i neurològiques. També es va realitzar una vídeo-polisomnografia a l'inici de l'estudi i a la setmana 12.

RESULTATS

Es van incloure 24 pacients (12 homes). La mitjana d'edat va ser de 75,2±8,3 anys. La dosi diària mitjana d'agomelatina a les 24 setmanes va ser de 25,00±10,43 mg. No es van fer canvis en la teràpia dopaminèrgica. En el transcurs de l'estudi hi va haver una disminució significativa en la puntuació de l'escala de depressió de Hamilton (p<0,0005). En l'escala SCOPA-sleep es va demostrar una millora estadísticament significativa a cadascuna de les seves subescales: son nocturn (p <0,005), son en el darrer mes (p <0,0005), i somnolència diürna (p<0.0005) . Sorprenentment en el transcurs de l'estudi, vam trobar millories estadísticament significatives a la subescala motora de Unified Parkinson Disease Rating Scale (p <0,0005). A més, l'índex de moviments periòdics de les cames i l'índex de despertars mesurats per polisomnografia també van mostrar una milloria estadísticament significativa (p <0,005 i p<0,05, respectivament).

CONCLUSIONS

L'agomelatina en pacients deprimits amb MP pot tenir un gran potencial terapèutic pel doble mecanisme d'acció que la fa eficaç per a tractar tant els símptomes de depressió com als trastorns del son, essent també beneficiós per la simptomatologia extrapiramidal de la MP.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

TRASTORNS DEL MOVIMENT

LEWY- AND ALZHEIMER-TYPE PATHOLOGIES IN MIDBRAIN AND CEREBELLUM ACROSS THE LEWY BODY DISORDERS SPECTRUM

Neuropathol Appl Neurobiol. 2016 Jan 26. doi: 10.1111/nan.12308

Sierra M1, Gelpi E2*, Martí MJ3*, Compta Y3*

[1]Service of Neurology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (IFIMAV), University of Cantabria (UC), Santander, Spain./ [2]Neurological Tissue Bank of the Biobanc-Hospital Clinic-IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer), Barcelona, Catalonia, Spain./ [3]Parkinson's disease and Movement Disorders Unit, Neurology Service, IDIBAPS, CIBERNED, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain. (*= socis SCN)

RESUM

ANTECEDENTS I OBJECTIUS

La malaltia de Parkinson (MP) i la demència amb cossos de Lewy (DCL) es caracteritzen neuropatològicament pels dipòsits intraneuronals d'α-sinucleïna coneguts com a cossos i neurites de Lewy, fet que fa que agrupem aquestes entitats com a malalties amb cossos de Lewy (MCL). La concurrència de patologia per α-sinucleïna, tau i amiloide-β (Aβ) a nivell cortical (i estriatal en el cas d'Aβ), s'ha relacionat amb la presència de demència en aquestes malalties. La interpretació de les tècniques d'imatge molecular (actuals i futures) d'aquestes patologies in vivo, requerirà d'un coneixement precís de la seva distribució topogràfica, que es pot caracteritzar neuropatològicament en mostres post-mortem . El nostre objectiu amb aquest treball ha estat avaluar la patologia de tipus α-sinucleïna, tau i Aβ en zones encefàliques més caudals (en relació a l'escorça i l'estriat) al llarg de l'espectre de les MCL en comparació a casos control, d'una banda, i amb malaltia d'Alzheimer (MA), d'una altra.

MÈTODES

Valoració semi-quantitativa dels dipòsits d'α-sinucleïna, Aβ i tau hiperfosforilada en seccions de mesencèfal (i també de cerebel en el cas de l'Aβ, en representar aquesta localització l'estadi més avançat d'amiloidosi-β) de casos representatius de l'espectre de les MCL (10 casos amb MP sense demència, 10 amb MP+demència, i 10 amb DCL) en comparació a 10 casos control i 10 casos amb MA confirmada neuropatològicament.

RESULTATS

La presència i les puntuacions d'α-sinucleïna al mesencèfal augmentava gradualment des del grup control al grup MA i finalment els 3 grups MCL independentment de la presència de demència. Les patologies Aβ i tau foren més prominents al tectum/tegmentum, augmentant des dels casos control fins als casos MCL (sobretot en aquells amb demència en el cas de l'Aβ), arribant al màxim grau a la MA. Els dipòsits cerebel·losos d'Aβ foren marginals a l'espectre de les MCL (en contraposició a la MA), tan sols mostrant una tendència no significativa a una major presència en els casos amb MCL amb demència.maligne de l'artèria silviana en l'anàlisi multivariant.

CONCLUSIONS

La freqüència i gravetat de les patologies de tipus Aβ i tau al mesencèfal a través de l'espectre de les MCL és a mig camí entre els controls i la MA, essent associats els dipòsits d'Aβ al tectum/tegmentum amb la presència de demència. Aquestes troballes podrien tenir implicacions potencials en la interpretació de la captació regional de la imatge molecular in vivo d'aquestes patologies.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

TRASTORNS DEL MOVIMENT

GENOME-WIDE ANALYSIS OF GENETIC CORRELATION IN DEMENTIA WITH LEWY BODIES, PARKINSON'S AND ALZHEIMER'S DISEASES

Neurobiol Aging. 2016 Feb;38:214.e7-214.e10.

Guerreiro R1, Escott-Price V2, Darwent L1, Parkkinen L3, Ansorge O3, Hernandez DG4, Nalls MA5, Clark L6, Honig L6, Marder K7, van der Flier W8, Holstege H8, Louwersheimer E8, Lemstra A8, Scheltens P8, Rogaeva E9, St George-Hyslop P10, Londos E11, Zetterberg H12, Ortega-Cubero S13, Pastor P14*, Ferman TJ15, Graff-Radford NR16, Ross OA17, Barber I18, Braae A18, Brown K18, Morgan K18, Maetzler W19, Berg D19, Troakes C20, Al-Sarraj S20, Lashley T21, Compta Y22*, Revesz T21, Lees A21, Cairns NJ23, Halliday GM24, Mann D25, Pickering-Brown S25, Powell J26, Lunnon K27, Lupton MK26, Dickson D17, Hardy J28, Singleton A5, Bras J29

[1]Department of Molecular Neuroscience, Institute of Neurology, UCL, London, UK./ [2]MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK./ [3]Nuffield Department of Clinical Neurosciences, Oxford Parkinson's Disease Centre, University of Oxford, Oxford, UK./ [4]Laboratory of Neurogenetics, National Institutes on Aging, NIH, Bethesda, MD, USA; German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Tübingen, Germany. / [5]Laboratory of Neurogenetics, National Institutes on Aging, NIH, Bethesda, MD, USA./ [6]Taub Institute for Alzheimer Disease and the Aging Brain, Columbia University, New York, NY, USA; Department of Pathology and Cell Biology, Columbia University, New York, NY, USA./ [7]Taub Institute for Alzheimer Disease and the Aging Brain, Columbia University, New York, NY, USA; Department of Neurology, Columbia University, New York, NY, USA./ [8]Department Of Neurology and Alzheimer Center, Neuroscience Campus Amsterdam, VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands./ [9]Department of Medicine, Tanz Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada./ [10]Department of Medicine, Tanz Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; Cambridge Institute for Medical Research, and Cambridge National Institute of Health Research Biomedical Research Unit in Dementia, University of Cambridge, Cambridge, UK./ [11]Clinical Memory Research Unit, Institute of Clinical Sciences Malmö, Lund University, Lund, Sweden./ [12]Clinical Neurochemistry Laboratory, Department of Psychiatry and Neurochemistry, Institute of Neuroscience and Physiology, Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden; Department of Molecular Neuroscience, Institute of Neurology, UCL, London, UK./ [13]Neurogenetics Laboratory, Division of Neurosciences, Center for Applied Medical Research, (CIMA), University of Navarra, Pamplona, Spain; CIBERNED, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain./ [14]Neurogenetics Laboratory, Division of Neurosciences, Center for Applied Medical Research, (CIMA), University of Navarra, Pamplona, Spain; CIBERNED, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; Memory and Movement Disorders Units, Department of Neurology, University Hospital Mutua de Terrassa, University of Barcelona School of Medicine, Terrassa, Barcelona, Spain./ [15]Departments of Psychiatry and Psychology, Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA./ [16]Department of Neurology, Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA./ [17]Department of Neuroscience, Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA./ [18]Translation Cell Sciences-Human Genetics, School of Life Sciences, Queens Medical Centre, University of Nottingham, Nottingham, UK./[19]Hertie Institute for Clinical Brain Research, Department of Neurodegeneration, Center of Neurology, University of Tuebingen, and DZNE, German Center for Neurodegenerative Diseases, Tuebingen, Germany./ [20]MRC London Neurodegenerative Diseases Brain Bank, Institute of Psychiatry, Department of Clinical Neuroscience, King's College London, London, UK./ [21]Queen Square Brain Bank, Department of Molecular Neuroscience, UCL Institute of Neurology, London, UK./ [22]Queen Square Brain Bank, Department of Molecular Neuroscience, UCL Institute of Neurology, London, UK; Parkinson's Disease & Movement Disorders Unit, Neurology Service, Clinical Neuroscience Institute (ICN), Hospital Clínic/University of Barcelona/IDIBAPS, Barcelona, Catalonia, Spain./ [23]Department of Neurology, Knight Alzheimer's Disease Research Center, Washington University School of Medicine, Saint Louis, MO, USA./ [24]Neuroscience Research Australia, Sydney, Australia; School of Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, Australia./ [25]Institute of Brain, Behaviour and Mental Health, Faculty of Medical and Human Sciences, University of Manchester, Manchester, UK./ [26]Department of Basic and Clinical Neuroscience, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK./ [27]Institute of Clinical and Biomedical Science, University of Exeter Medical School, University of Exeter, Exeter, UK./ [28]Reta Lila Weston Research Laboratories, Department of Molecular Neuroscience, UCL Institute of Neurology, London, UK./ [29]Research Laboratories, Department of Molecular Neuroscience, UCL Institute of Neurology, London, UK./ 29Department of Molecular Neuroscience, Institute of Neurology, UCL, London, UK. (* socis SCN)

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

RESUM

L'important solapament clínic i neuropatològic entre la demència amb cossos de Lewy (DCL) i les malalties de Parkinson (MP) i Alzheimer (MA) fa difícil el diagnòstic de la DCL, fet que té implicacions en el maneig clínic, ja que fàrmacs emprats a la MP i la MA poden tenir efectes diferents a la DCL. Després d'haver mostrat recentment que DCL, MP i MA comparteixen en part el risc genètic, ara hem quantificat aquest grau de solapament genètic mitjançant estimacions de correlació genètica. Així, mostrem que, des d'una perspectiva merament genètica i excloent l'efecte d'APOE, la DCL es correlaciona genèticament amb la MP i amb la MA en la mateixa mesura.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

DEMÈNCIES I TRASTORNS COGNITIUS

A TRUNCATING MUTATION IN ALZHEIMER'S DISEASE INACTIVATES NEUROLIGIN-1 SYNAPTIC FUNCTION

Neurobiol Aging. 2015 Dec;36(12):3171-5.

Tristán-Clavijo E1, Camacho-Garcia RJ2, Robles-Lanuza E1, Ruiz A3, van der Zee J4, Van Broeckhoven C4, Hernandez I3, Martinez-Mir A5, Scholl FG6

[1]Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain; Departamento de Fisiología Médica y Biofísica, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain.

[2]Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain.

[3]Research Center and Memory Clinic, Fundació ACE, Institut Català de Neurociències Aplicades, Barcelona, Spain.

[4]Neurodegenerative Brain Diseases Group, Department of Molecular Genetics, VIB, Antwerp, Belgium; Laboratory of Neurogenetics, Institute Born-Bunge, University of Antwerp, Antwerp, Belgium.

[5]Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain. Electronic address: amm-ibis@us.es.

[6]Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain; Departamento de Fisiología Médica y Biofísica, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain. Electronic address: fgs@us.es.

RESUM

Neuroligins (NLs) are cell-adhesion proteins that regulate synapse formation and function. Neuroligin 1 (NL1) promotes the formation of glutamatergic synapses and mediates long-term potentiation in mouse models. Thus, altered NL1 function could mediate the synaptic and memory deficits associated with Alzheimer's disease (AD). Here, we describe a frameshift mutation, c.875_876insTT, in the neuroligin 1 gene (NLGN1) in a patient with AD and familial history of AD. The insertion generates a premature stop codon in the extracellular domain of NL1 (p.Thr271fs). Expression of mutant NL1 shows accumulation of truncated NL1 proteins in the endoplasmic reticulum. In hippocampal neurons, the p.Thr271fs mutation abolishes the ability of NL1 to promote the formation of glutamatergic synapses. Our data support a role for inactivating mutations in NLGN1 in AD. Previous studies have reported rare mutations in X-linked NLGNL3 and NLGNL4 genes in patients with autism, which result in the inactivation of the mutant alleles. Therefore, together with a role in neurodevelopmental disorders, altered NL function could underlie the molecular mechanisms associated with brain diseases in the elderly.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

ANALYSIS OF THE CHCHD10 GENE IN PATIENTS WITH FRONTOTEMPORAL DEMENTIA AND AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS FROM SPAIN

Brain. 2015 Dec;138(Pt 12):e400. doi: 10.1093/brain/awv175. Epub 2015 Jul 7.

Dols-Icardo O1, Nebot I2, Gorostidi A3, Ortega-Cubero S4, Hernández I5, Rojas-García R6, García-Redondo A7, Povedano M8, Lladó A9, Álvarez V10, Sánchez-Juan P11, Pardo J12, Jericó I13, Vázquez-Costa J14, Sevilla T14, Cardona F2, Indakoechea B15, Moreno F15, Fernández-Torrón R15, Muñoz-Llahuna L16, Moreno-Grau S5, Rosende-Roca M5, Vela Á17, Muñoz-Blanco JL18, Combarros O11, Coto E10, Alcolea D16, Fortea J16, Lleó A16, Sánchez-Valle R9, Esteban-Pérez J7, Ruiz A5, Pastor P19, López De Munain A15, Pérez-Tur J2, Clarimón J16; Dementia Genetics Spanish Consortium (DEGESCO).

[1]Memory Unit, Neurology Department and Sant Pau Biomedical Research Institute, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain 2 CIBERNED, Center for Networked Biomedical Research into Neurodegenerative Diseases, Madrid, Spain jclarimon@santpau.cat.

[2] CIBERNED, Center for Networked Biomedical Research into Neurodegenerative Diseases, Madrid, Spain 3 Molecular Genetics Unit. Institut de Biomedicina de València-CSIC, Valencia, Spain 4 Neurology and Molecular Genetics Mixed Investigation Unit. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, Spain.

[3] CIBERNED, Center for Networked Biomedical Research into Neurodegenerative Diseases, Madrid, Spain 5 Neuroscience Area, Institute Biodonostia, and Department of Neurosciences, University of Basque Contry EHU-UPV, San Sebastián, Spain.

[4]CIBERNED, Center for Networked Biomedical Research into Neurodegenerative Diseases, Madrid, Spain 6 Neurogenetics Laboratory, Division of Neurosciences, Center for Applied Medical Research, University of Navarra, Pamplona, Spain.

[5]Alzheimer Research Center and Memory Clinic, Fundació ACE, Institut Català de Neurociències Aplicades, Barcelona, Spain.

[6] Neuromuscular Disorders Unit, Neurology Department and Sant Pau Biomedical Research Institute, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

[7]9 ALS Unit, Instituto de Investigación Sanitaria 'i+12' del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, SERMAS, Madrid, Spain 10 CIBERER, Center for Networked Biomedical Research into Rare Diseases, Madrid, Spain.

[8] Neurology Department, Hospital de Bellvitge, Barcelona, Spain.

[9] Alzheimer's Disease and Other Cognitive Disorders Unit, Hospital Clínic. Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain.

[10] 13 Molecular Genetics Laboratory, Genetics Unit, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain.

[11] CIBERNED, Center for Networked Biomedical Research into Neurodegenerative Diseases, Madrid, Spain 14 Neurology Department, University Hospital Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander, Spain.

[12] Neurology Department, Hospital Clínico, Santiago de Compostela, Spain.

[13] Neurology Department. Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain.

[14] CIBERER, Center for Networked Biomedical Research into Rare Diseases, Madrid, Spain 17 ALS Unit, Neurology Department, Hospital Universitari i Politècnic La Fe (Instituto de Investigación la Fe), Valencia, Spain.

[15]CIBERNED, Center for Networked Biomedical Research into Neurodegenerative Diseases, Madrid, Spain 5 Neuroscience Area, Institute Biodonostia, and Department of Neurosciences, University of Basque Contry EHU-UPV, San Sebastián, Spain 18 Neurology Department, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Spain.

[16]Memory Unit, Neurology Department and Sant Pau Biomedical Research Institute, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain 2 CIBERNED, Center for Networked Biomedical Research into Neurodegenerative Diseases, Madrid, Spain.

[17] Neurology Department, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico Universitario 'San Carlos', SERMAS, Madrid, Spain.

[18] Unidad de ELA, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio Marañón de Madrid, SERMAS, Madrid, Spain.

[19] CIBERNED, Center for Networked Biomedical Research into Neurodegenerative Diseases, Madrid, Spain 21 Neurogenetics Laboratory, Division of Neurosciences, Center for Applied Medical Research, University of Navarra, Pamplona, Spain 22 Neurology Department, Hospital Universitari Mutua de Terrassa, University of Barcelona School of Medicine, Barcelona, Spain.

QUÈ HEM APRÈS AL DARRER CONGRÉS INTERNACIONAL...?

ECTRIMS

31st European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis

7-10 Octubre de 2015, Barcelona

El 31è Congrés ECTRIMS, celebrat entre el 7 i el 10 d'octubre de 2015 i que ha tingut lloc a Barcelona, ha tingut xifres rècord tant pel que fa a l'assistència com a la producció científica. Hi va haver un total de 9.022 participants de 95 països diferents i 1.394 resums acceptats (amb un 26% de taxa de rebuig) . Es varen dur a terme 14 cursets d'ensenyament "teaching courses" (la majoria sobre temes clínicament rellevants) amb un total de 3.987 participants, el que indica que el paper docent de l'ECTRIMS ha assolit la majoria d'edat; recordem que aquesta oferta docent ja es veu complementada per les escoles d'estiu i els tallers especialitzats. Les sessions plenàries van incloure la Conferència ECTRIMS, que va córrer a càrrec del professor A.J. Thompson, i que va proporcionar una visió general dels coneixements actuals sobre l'esclerosi múltiple progressiva, tot destacant els reptes terapèutics a què ens enfrontem, i també la Conferència Charcot (i el premi del mateix nom) que va ser atorgat al professor G. Comi, qui va aprofitar per delinear els conceptes bàsics i de futur del tractament de l'EM. A banda d'aquest premi també es van atorgar dos premis a les millors presentacions per part de joves investigadors i cinc premis per als pòsters més destacats.

Quant als aspectes més destacats de les presentacions de temàtica clínica voldríem destacar, per començar, un treball amb dades del registre administratiu suec que demostra l'important impacte econòmic que té un diagnòstic d'EM i com aquest impacte és pitjor en persones amb nivells d'educació menors i amb ocupacions menys remunerades. Dins del programa de sessions es van incloure dues sessions de l'IMSCOGS (Societat Internacional de Cognició en Esclerosi Múltiple) que van estar dedicades principalment als avenços en l'avaluació cognitiva, amb l'objectiu d'obtenir avaluacions del rendiment cognitiu més precises i eficients en temps i també més clínicament rellevants d'una manera més estandarditzada; un altre objectiu de moltes dels treballs presentats va ser explorar més a fons la utilitat de la Ressonància Magnètica (RM) com a biomarcador del deteriorament cognitiu relacionat amb l'EM. En aquest sentit, un conjunt de comunicacions orals es varen dedicar a presentar treballs que exploraven la utilitat de la RM com a marcador d'eficàcia de la teràpia rehabilitadora cognitiva. Dins del camp de la rehabilitació també voldríem destacar els resultats positius d'un assaig aleatoritzat i controlat d'un programa online per al tractament de la fatiga.

Es varen presentar un nombre creixent d'estudis sobre grans cohorts multicèntriques o registres, i que ens han d'ajudar a respondre preguntes clínicament rellevants però que serà molt difícil o impossible que es puguin realitzar en un format d'assaig clínic; són els estudis que en anglès s'anomenen de "real-world". Volem destacar, entre d'altres, un estudi multicèntric dels EUA sobre freqüència de dosificació del natalizumab, i els estudis danès i francès sobre l'eficàcia comparativa de fingolimod i natalizumab; a destacar que el primer d'aquests dos estudis no

QUÈ HEM APRÈS AL DARRER CONGRÉS INTERNACIONAL...?

mostra superioritat de cap dels fàrmacs, mentre que el segon indicaria que natalizumab és superior a fingolimod en els paràmetres valorats. Tot això posa també de manifest les dificultats d'aquests tipus d'estudis. També es varen presentar els resultats finals d'un bon nombre d'assaigs clínics, entre els que cal destacar sobretot els resultats positius d'ocrelizumab tant en formes remitents-recurrents (assaig OPERA) com en formes primàries progressives (assaig ORATORIO); és important destacar que aquest és el primer assaig fase III positiu en aquesta forma de la malaltia i suposaria, de ser aprovat, el primer fàrmac disponible per al seu tractament. Altres fàrmacs sobre els que es varen comunicar resultats positius són: amiselimod, anti-lingo-1, minociclina i biotina. També destacar que es va presentar el disseny del primer assaig clínic en les formes anomenades RIS (radiologically isolated syndromes).

Un altre punt fort del congrés va ser la recerca en ressonància magnètica on destaquen com a punts de gran interès la investigació del dany de substància grisa i particularment del gruix cortical, amb la seva validació histològica, així com també en àrees de la medul·la espinal. La RM de 7T es consolida com a una eina d'estudi de gran rellevància i altres tècniques com l'espectroscòpia de sodi també poden ser prometedores de cara al futur. Tot i així la RM més convencional (que pot arribar a incloure valoracions del volum cerebral) es consolida com a predictora de resposta al tractament i de pronòstic general de la malaltia, en models composts i dinàmics juntament a d'altres variables clíniques i demogràfiques.

Quant a la recerca bàsica de laboratori es varen presentar nombrosos estudis que es centraven en els fenòmens fisiopatològics relatius al desencadenament de la malaltia, a la determinació fenotípica, a la progressió del dany neurològic amb els fenòmens de regeneració associats i al descobriment de biomarcadors generals per a la malaltia, incloent marcadors diagnòstics, pronòstics i de resposta terapèutica.

Altres aspectes a destacar inclouen les sessions purament d'infermeria amb un èmfasi en l'apoderament del pacient i el maneig simptomàtic, així com en el disseny de noves maneres de dur a terme l'atenció d'infermeria. També voldríem destacar la important repercussió del congrés en les xarxes socials, amb una audiència total de més de 2 milions d'impactes del hashtag oficial #ECTRIMS2015. En reconeixement d'aquest elevat interès i repercussió, les xarxes socials en el món de l'EM també varen disposar de sessions oficials durant el programa del congrés.

La participació catalana pensem que ha estat destacada tant des del punt de vista científic (amb una nodrida representació a les sessions de comunicacions orals i també als pòsters) com organitzatiu. Per nosaltres era una gran il·lusió poder portar l'ECTRIMS a casa nostra i haver-ho fet amb un congrés que ha batut el rècord d'assistents és òbviament un orgull.

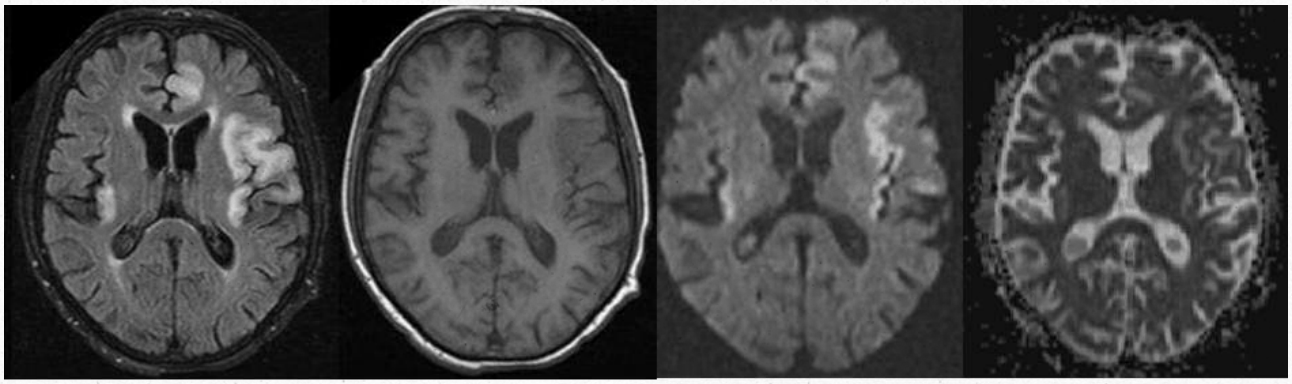
Dr. Jaume Sastre-Garriga
i Dr. Xavier Montalban

Departament de Neurologia-Neuroimmunologia &
Unitat de Neurorehabilitació
Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat)
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

AGRAÏMENTS

Els autors voldrien agrair la col·laboració de la Dra. A. Vidal-Jordana i del Dr. C. Nos per la seva ajuda en la selecció i anàlisi crítica dels continguts clínics del congrés. Voldríem agrair als autors que ens varen proporcionar les diapositives necessàries per facilitar la producció d'aquest resum. El Dr. H. Weindl va realitzar el resum dels continguts d'investigació bàsica de laboratori, amb l'ajut del Dr. Nicholas Schwab, la Dra. Catharina Groß, el Dr. Tobias Ruck, la Dra. Susann Pankratz i la Dra. Johanna Breuer. Una versió més extensa en anglès d'aquest succint resum es pot trobar a: Sastre-Garriga J, Wiendl H. Highlights from the 31st ECTRIMS congress - Barcelona 2015. Mult Scler. 2016 Jan;22(1):7-10.

EL RACÓ DEL RESIDENT



FLAIR T2 DWI ADC

Es tracta d'un home de 50 anys d'edat amb antecedents mèdics de diabetis mellitus tipus 2 en tractament amb insulina. El 2002, arrel de la detecció d'una alteració del perfil hepàtic a l'analítica, es va diagnosticar de trombosi venosa portal secundaria a deficiència de proteïna S, que va ser detectada durant l'estudi etiològic. Com a tractament de la trombosi venosa es va col·locar una derivació portosistèmica intrahepàtica (TIPS) i va iniciar anticoagulació oral. Des de l'any 2014, el pacient va presentar diversos episodis d'encefalopatia hepàtica manifestats clínicament amb canvis de conducta i confusió que es resolien amb teràpia catàrtica.

Al maig de 2015, el pacient va ser ingressat al hospital per presentar disminució sobtada del nivell de consciència de recuperació progressiva en les següents hores. Els signes vitals, incloent la pressió arterial, la freqüència cardíaca i la temperatura eren normals i la glucèmia era de 68 mg/dL. A l'exploració física tenia ascites i edema a extremitats inferiors. Després de recuperar-se el nivell de consciència, a l'exploració neurològica destacava un afàsia mixta amb predomini d'expressió amb llenguatge hipofluent i presència de freqüents parafàsies, tant al discurs espontani com a la repetició, i dificultats en la comprensió d'ordres simples. No hi havia dèficit visual, motor, sensitiu ni cap altre focalitat neurològica. Destacava també flapping a ambdues mans.

L'anàlisi de sang va mostrar anèmia crònica (hemoglobina 71 mg / dl, hematòcrit 23%), perfil hepàtic alterat (ASAT 58 UI/l, bilirubina total de 3,3 mg/dl, bilirubina directa 1,9 mg/dl, indirecta bilirubina 1,4 mg/dl) i els nivells d'amoni moderadament alts (91 µmol/L). La funció renal, ionograma i l'anàlisi del líquid ascític, inclosa la citologia van ser normals. Es va realitzar un TC cranial urgent que no va mostrar alteracions. Durant l'ingrès es va completar l'estudi amb RM cerebral i aquesta va revelar àrees hiperintenses en les seqüències FLAIR, T2 i DWI que involucraven principalment les àrees frontal, temporal i parasagital esquerres i en menor extensió, el còrtex temporal dret i la substància blanca subcortical, sense observar-se restricció de la difusió en la seqüència ADC (Figura 1). L'angioRM va mostrar la permeabilitat de vasos intra i extracranials.

Dra. Neus Falgàs Martínez
Servei de Neurologia
Hospital Clínic de Barcelona

L'ENTREVISTA

Dra. Mònica Povedano

Especialista en Neurofisiologia clínica. Coordinadora de la UFELA i del laboratori d'electromiografia de l'Hospital Universitari de Bellvitge. Metgessa especialista en neurofisiologia clínica (EMG i malaltia de la motoneurona) de l'Hospital Universitari de Bellvitge. Formada en malaltia de la motoneurona al California Pacific Medical Center (Dr Miller) i a la Columbia University (Dr Mitsumoto)

Què el va fer decidir a dedicar-se a la Neurofisiologia i posteriorment dedicar-se a l'estudi de les malalties de la motoneurona (ELA)?

Vaig dedicar-me a la neurofisiologia perquè m'agrada la neurologia i vaig adonar-me de la capacitat que té l' exploració complementària d'ampliar l' exploració física, donant respostes a dubtes. De tota manera el primer any de residència, després de rotar a la planta de neurologia, ja em vaig focalitzar en electromiografia i neuromuscular. M'agrada molt la patologia del sistema nerviós perifèric, com es planteja el diagnòstic del malalt, i l'EMG com una eina que empres tu mateix i et dóna respostes.

Quina característica valora més en algú que es dedica al camp de les neurociències?

Cal dir que penso que d'altres companys de diferents especialitats ens veuen com a "RAROS". Crec que som persones que busquem respostes constantment, el PER QUE I PER A QUE de les coses.

Durant la seva vida professional, quin descobriment destacaria en el seu camp i perquè?

En el món de la ELA trobo una fita important el descobriment de noves alteracions genètiques (c9 orf), que dona lloc a pensar en el continuum demència –ELA, un espectre diferent probablement de mateixes malalties. Això ha permès englobar malalties neurodegeneratives. Ajudant a genotipar i a la vegada fenotipar.

Vostè ha format generacions de nous neuròlegs, però on van ser els seus inicis?

Els meus inicis son a l'Hospital Universitari de Bellvitge, asseguda , "chupando silla", Al costat dels Drs. Martínez-Matos i Montero. Recordo que si estava amb un venia l 'altre i em deia: **el meu malalt es mes interessant i te l'estas perdent**. Un aprenentatge constant.

Què l'ha fet dedicar-se de forma més intensiva a l'estudi de la Demència i de l'Esclerosi Múltiple?

Em va enganxar la passió del meu mentor, Dr. Martínez-Matos. Veure l agressivitat de la malaltia, la necessitat de tractar aquests pacients, el que quedava per fer, la possibilitat de treballar amb grups de recerca.

Quins considera que són els reptes a assolir en el seu camp?

El repte principal és conèixer realment que és la malaltia d motoneurona.. Fenotipar i genotipar malalts, establir biomarcadors que permetin diferenciar pacients, i serà aleshores quan realment sabrem davant de quantes malalties diferents estem, i que ara posem al mateix sac.

De quin dels projectes que ha participat està més satisfeta? Ens el podria explicar una mica?

Estic satisfeta de dos projectes que tenim en marxa:

1) Amb King's College, amb Amar al chalabi, de detecció de biomarcadors relacionats amb lipidòmica.

2) Amb el Dr. Isidre Ferrer, de l 'Hospital Universitari de Bellvitge, de creació de model animal zebra fish amb transfecció de ADN amb mutació de C9 procedent de malalt.

I estic molt satisfeta del projecte d 'atenció multi-disciplinària en malalt amb ELA que es va aconseguir posar en marxa a l'Hospital Universitari de Bellvitge, implicant la creació d 'una unitat formada per diferents professionals mèdics amb atenció psicosocial integrada.

Quina creu que ha de ser l'estratègia adequada per a que les Neurociències tiri endavant en un moment de crisis com l'actual? Té alguna fórmula magistral?

Tant de bo. **Recursos economics**, no ens donaran. La única fórmula es tenir il·lusió, creure en el que fas i llavors tirarà tot endavant.

Es important que treballem de forma transversal, que les nostres inquietuds les passem als bàsics i que treballem conjuntament. Enriquirem coneixements i

farà que la neurociència avanci.

Quina creu que ha de ser l'estratègia adequada per que la Neurologia tiri endavant en un moment de crisi com l'actual? Te alguna fórmula magistral?

Estratègia Zen (riem).

Estimar la feina i el que fem. Afrontar la precarietat. Dedicar més hores i hores a gestionar coses que abans no calia. I el més important: la implicació amb el malalt.

Somia, com creu que serà la vida dels que ens dediquem a la Neurologia/Neurofisiologia d'aquí 20 anys?

Crec que s'integraran sota el nom de neurociència les dues especialitats, que també ajuntarà a psicòlegs, psiquiatres, neurocirurgians. Que serà molt funcional, que cada cop integrarem noves ciències d'anàlisi per entendre que el cervell es un tot interconnectat, una xarxa en constant canvi.

Si un fill/a seu, li digués que vol dedicar-se a les neurociències, , el recolzaria, o li trauria del cap?

Recolzaria al meu fill en tot allò que vulgues fer sempre que l'apassioni i il·lusioni, perquè llavors serà feliç amb el que fa.

Esculli un lema o una frase feta amb la què s'identifiqui.

"Viu la vida a cada instant; disfruta dels petits moments"

(M'ho han ensenyat els meus pacients)

A quina ciutat li agradaria viure?

New York.

Recomani'ns una cançó.

Aretha Franklin; "A natural woman".

Un llibre?

Per riure una mica, Tom Sharpe ," Wilt".

Per últim, com veu el futur de les neurociències a Catalunya?

El veig bé. Veig que s'integren societats, que es creen grups de treball que cohesionen diferents hospitals. Que els clínics treballen amb els bàsics, i que ens integrem a projectes europeus.

Crec que avancem en bon camí.

Si a més tinguéssim diners seria genial.

Dr. Eveli Peral
Vocal SCN
Equip Editorial

ESPAI DELS GRUP D'ESTUDI

GRUP D'ESTUDI
CEFALEES

ACTIVITATS ORGANITZADES:

1- El 16 d´octubre va tenir lloc a Lleida, Hospital Arnau de Vilanova, la V Jornada de la Migranya a Catalunya, la qual es ve organitzant conjuntament pels Grup de Cefalees de la Societat Catalana de Neurologia i de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària. Hem d´agrair l´excel·lent coordinació per part del Dr. Jordi Sanahuja i de la Dra. Cristina González.

El format d´aquest any va estar dividit en dos blocs: pel matí hi va haver dos blocs, un destinat a aspectes diagnòstics i un altre a aspectes terapèutics. Per la tarda van tenir lloc 4 tallers simultanis i rotatoris: exploració física específica en cefalees, exploració del fons d´ull, infiltracions amb toxina botulínica, bloquejos anestèsics.

2- Després de la redacció del "Consens Català sobre l´Atenció al Pacient amb Migranya" (SCN, CAMFIC), s´han dut a terme una sèrie de tallers per a formació de metges d´atenció primària , que han tingut lloc a les quatre províncies catalanes, i en els quals s´ha format en migranya a més de 400 facultatius que a la vegada actuaran com a formadors als seus respectius CAPs.

Aquest projecte ha estat objecte d´una presentació en format pòster a la 5ª Jornada del Pla de Salut de Catalunya, que va tenir lloc a Sitges el 30 de novembre del 2015.

ACTIVITATS PREVISTES:

1- Participació en la reunió anual de la Societat Catalana de Neurologia (taller i xerrada estel·lar)

2- Organització de la VI Jornada de la Migranya a Catalunya i del Curs de Residents. Actualment s´està treballant encara en el disseny de totes dues i en breu difondrem data i programa.

GRUP D'ESTUDI
NEUROMUSCULAR

El GNM s'ha reunit amb periodicitat mensual a l'Acadèmia de Ciències Mèdiques. El format de les sessions ha estat el d'una presentació d'interès pel Grup i posteriorment la discussió de casos clínics complexes. Les activitats del GNM per la propera Reunió de l'SCN es durà a terme tal i com està exposat en el programa.

La propera sessió del GNM, donades les dates de Setmana Santa, serà el dijous 21 d'Abril. El tema de la presentació està per decidir. Recordem a tots aquells que esteu interessats en afegir-vos al grup i participar activament en aquest projecte col·lectiu, que heu de contactar amb la Secretaria Tècnica de l'SCN scn@suportserveis.com.

ESPAI DELS GRUP D'ESTUDI

GRUP D'ESTUDI
DE LA COGNICIÓ I DE LA CONDUCTA

Des de la darrera edició del butlletí el GECC ha continuat realitzant la seva activitat amb dues reunions ordinàries més. La primera va tenir lloc a l'Auditori de l'Hospital Universitari Mútua de Terrassa. En aquesta reunió es van tractar aspectes més relacionats amb l'àmbit social de la malaltia. Primer amb una xerrada dirigida per la Sra Gemma Tomé sobre Com Podem Millorar els Programes de Formació per Malalts i Familiars de Persones amb Demència? i una segona on es van presentar els resultats d'un estudi sobre el perfil de deteriorament cognitiu i conductual d'un col·lectiu de persones "sense sostre amb sostre" a càrrec de Laia Vila (Coordinadora d'ARRELS) i el Dr. Miquel Aguilar.

El passat 16 de febrer va tenir lloc una altra reunió a l'Auditori de la Corporació Sanitària del Parc Taulí on es van tractar aspectes relacionats també amb la formació dels cuidadors amb els resultats d'un estudi sobre la satisfacció dels assistents després de rebre educació sanitària d'infermeria en demència degenerativa a càrrec de la infermera Vanessa González.

En ambdues reunions posteriorment es va fer discussió de casos clínics. Finalment també comentar-vos que s'ha acabat la traducció de la Guia clínica de PET d'amiloide en l'avaluació del deteriorament cognitiu a l'anglès i al castellà de manera que podeu trobar les versions en els tres idiomes a la pàgina web de la societat.

Les properes activitats del GECC seran dins del context de la Reunió Anual de la Societat Catalana de Neurologia del 2016 que es realitzarà amb paral·lel amb el Barcelona-Pittsburg. Per tant, seran uns dies intensos per poder gaudir de formació de primer nivell en l'àmbit del deteriorament cognitiu i us convidem a participar-hi.

Recordem a tots aquells que esteu interessats a afegir-vos al grup i participar activament en aquest projecte col·lectiu podeu contactar amb la secretaria tècnica de l'SCN scn@suportserveis.com.

ESPAI DELS GRUP D'ESTUDI

GRUP D'ESTUDI

TRASTORNS DE MOVIMENT

El Grup d'Estudi de Trastorns del Moviment de l'SCN ha continuat impulsant i consolidat les Sessions Clíniques Interhospitalàries trimestrals d'Experts en Trastorns del moviment de l'SNC, en les que la unitat de Trastorns del Moviment de l'hospital amfitrió, presenta casos clínics complexes i revisions actualitzades, donant peu a la discussió i controvèrsia entre els experts assistents. S'han dut a terme amb èxit de participació i d'interès científic i mèdic pels temes tractats les següents sessions:

- 25 de juny a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
- 17 de setembre a la Clínica Teknon
- 10 de desembre a l'Hospital Sant Joan de Déu

La propera sessió està prevista pel dimecres 16 de març a les 3 de la tarda, i serà l'Hospital Germans Trias i Pujol. Les següents seran:

- Juny. Hospital General de Catalunya. Sant Cugat del Vallès.
- Setembre. Hospital de Sant Pau. Barcelona.
- Desembre. Hospital Moisès Broggi. Sant Joan Despí.

Així mateix el Grup s'ha fet ressò de la reunió de famílies i investigadors de l'ENACH els passats 13 i 14 de novembre, a l'Hospital Sant Joan de Déu.

Després de diversos anys, per fi disposem d'una novetat terapèutica per la malaltia de Parkinson. El Grup ha participat en la presentació a Catalunya de la Safinamida el passat dijous dia 18 de febrer a les 8 del vespre al Col·legi de Metges de Barcelona. Amb una presentació i introducció del Coordinador i del Secretari del Grup, Drs. Alex Gironell i Oriol de Fàbregues, respectivament, i amb una excel·lent ponència del Dr. Jaume Kulisevsky sobre aquest fàrmac.

EL Grup està ultimant l'actualització de la Guia de Diagnòstic i Tractament de la malaltia de Parkinson de l'SCN. La redacció de l'esborrany ha estat feta pels Drs. Àlex Gironell, Oriol de Fàbregues i Yaroslau Compta, i el document ara s'ha estès a la totalitat del Grup per a la seva supervisió i correcció consensuada.

El Grup ha participat en l'elaboració del programa de la propera Reunió Anual de la Societat Catalana de Neurologia, que se celebrarà el proper mes de maig, amb l'organització d'una conferència magistral, una taula rodona i la presentació de comunicacions orals i pòsters, així com la presentació de la ja esmentada actualització de la Guia de Malaltia de Parkinson de l'SCN.

HISTÒRIES DE LA HISTÒRIA DE L'SCN

EL DR. FALP I PLANA (1873-1913)

Capdavanter en l'estudi de la malaltia vascular cerebral

Dr. Adrià Arboix, Editor adjunt

El Dr. Falp i Plana va néixer a Barcelona el 31 de maig de 1873 al sí d'una família acomodada. Tenia vuit germans. Va ser un home culte, d'una cridanera personalitat polièdrica (científica, literària i cívica).

En un primer moment el Dr. Falp i Plana es va dedicar a l'homeopatia i la hidroteràpia, i més tard a la medicina naturista i vegetariana. Fundaria l'any 1908 i en seria el seu primer president, la " Lliga Vegetariana de Catalunya".

En la seva pràctica clínica es va interessar particularment per la "feridura" (ictus) que era una de les principals causes de mort en el seu temps en la població anciana i fou precursor al nostre país de l'estudi de les malalties vasculars cerebrals, publicant la seva experiència assistencial de Solsona i rodalies en una monografia que guanyaria el primer premi científic de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques l'any 1901.

Arran del seu merescut prestigi assistencial, se li va sol·licitar consulta i va ser el metge de capçalera del poeta Jacint Verdaguer des de l'any 1896 , motiu que va comportar una mútua i fructífera admiració i amistat, que duraria fins a la mort del poeta per tuberculosi l'any 1902 .

El Dr. Falp i Plana va morir prematurament el 4 d'octubre de 1913 a Tarragona, als quaranta anys d'edat , en plena època de fecunditat intel·lectual i professional, a conseqüència d'una meningitis.

El Dr. Falp i Plana va ser contemporani a la Catalunya de finals del segle XIX, de figures pioneres clàssiques de la medicina y neurologia catalanes, com el Dr. Lluís Barraquer Roviralta (1885-1928) , fundador de la neurologia clínica i director del primer servei d' neurologia a l'antic Hospital de la Santa Creu de Barcelona a l'any 1882; del Dr. Robert (1842-1902), metge internista que arribaria a ser alcalde de Barcelona i que donaria suport a la revolta popular catalana arran de l'augment desorbitat d'impostos decretat pel govern de Madrid per compensar les despeses de les guerres colonials i la pèrdua de Cuba, Puerto Rico i Filipines –protesta coneguda com el "Tancament de Caixes"- i d'Artur Galceran i Granés

(1850-1919) fundador i president de la Societat de Psiquiatria i Neurologia de Barcelona l'any 1911, que va constituir la primera societat neurològica catalana i de l'estat espanyol.

Passa visita a l'hospital de Sant Joan, i sovint es desplaça al pobles per a realitzar la "consulta" que sol·liciten els capçaleres. El 1964 fa un curs d'EEG a la Universitat de Navarra. Tot seguit introdueix aquesta novadora tècnica a Reus. Participa i comunica als Congressos de l'especialitat i publica nombrosos articles mèdics sobre els temes que millor coneix, com són les infeccions del sistema nerviós.

Entusiasta fotògraf, cineasta, i amant de l'astro- nomia, les nits dels anys 50 li plau localitzar els increïbles Sputniks. A més de melòman és un virtuós del piano. Domina el català, castellà, anglès, alemany i francès. Practica sintonitzant emissores estrangeres, com les d'Austràlia, que identifica pel típic cant de la cucaburra. Lector empedreït de viatges, de biografies, de novel·les,

HISTÒRIES DE LA HISTÒRIA DE L'SCN

de geografia i d'història. Coneix amb detall les gestes dels descobridors i exploradors, així com els èxits dels alpinistes i dels navegants solitaris. Enamorat del mar, té el títol de patró i gaudeix sovint del seu veler; tanmateix amb 65 anys prepara i supera l'examen de capità de iot. També és un amant de l'excursionisme i trepitja tots els corriols de Prades, Llaberia, Montsant, i el Montsià.

L'escriptor Lluís Carandell, de nissaga reusenca, recorda emotivament quan el va atendre de jove: "La penicil·lina encara no havia arribat, però el Dr. Massot disposava d'un remei millor: la seva simpatia, el seu bon humor i bonhomia, la seva paciència i afecte".

Mor als 75 anys, però Reus no oblida el seu fill adoptiu, i acorda honrar-lo posant el seu nom a un carrer, i la seva foto i breu biografia a l'Espai Museístic de l'Hospital Sant Joan.

ANYS	Gen.		Febr.		Març		Abr.		Maig		Juny		Jul.		Ag.		Set.		Oct.		Nov.		Des.		Totals		Total general
	H	D	H	D	H	D	H	D	H	D	H	D	H	D	H	D	H	D	H	D	H	D	H	D	H	D	
1890	1		1	1				1					2		1									1	5	3	8
1891		1				1		1	1					1			1		1		1				4	4	8
1892																		1							0	1	1
1893			1				1														2				4	0	4
1894				1					2		1					2				2		1			3	6	9
1895		2		1			1		1										1	1	1	1		1	4	6	10
1896				1		1					1			1		2				1	1		1		3	6	9
1897		1									1							1						1	1	3	4
1898	1			3					1			1			1		1		1				1		6	4	10
1899		1		1	1														2					1	3	3	6
TOTAL	2	5	2	8	1	2	2	2	5		3	1	2	2	2	4	2	2	5	4	5	2	2	4	33	36	69

ESTADÍSTICA COMPARATIVA DE MORTALITAT

	Moren d'apoplexia a l'any de cada 1000 habitants	De cada 1000 defuncions corresponen a l'apoplexia
Madrid	1,70	49,75
Barcelona	2,71	93,29
Tarragona	1,36	62,54
Girona	1,48	68,32
Lleida	0,96	44,49
Terme mitjà a Catalunya	1,96	77,84
Solsona	3,07	110,58

NOTA L'erudit escriptor Dr. Codina i Castellví a la seva obra Apoplexia cerebral, 1900, dedueix dels seus estudis originals que la major mortalitat per apoplexia es presenta com a llei general a les comarques més laborioses i cultes, i la menor es dóna en poblacions que com Madrid i Lleida arrosseguen una vida lànguida i poc activa. En canvi, Solsona, d'escassíssima activitat i cultura, dóna la xifra màxima de mortalitat per apoplexia, la qual cosa només explica, sembla ser, per les raons adduïdes, en el text d'aquest treball.- (N. del A.)

BÚSTIA

Benvolgut Prof. Krupinski,

És un gran honor que la Societat Catalana de Neurologia hagi considerat l'Institut Guttmann per a ser receptor d'aquest reconeixement, que ens complau moltíssim.

Estarem amatents a les seves notícies i ens plaurà acompanyar-los durant el sopar del dia 26 de maig per recollir aquesta distinció.

Reiterant de nou el nostre agraïment, rebi una cordial salutació,

Josep M. Ramírez
Director gerent
Institut Guttmann

MAH SEN
Museo Archivo Histórico
de la Sociedad Española de Neurología

Barcelona, 11 de febrero de 2016

Estimado Dr. Jerzy Krupinski:

En fecha 1 de marzo, a las 12:00 h., realizaremos la presentación del libro Antonio Subirana (1903-1992). El pragmatismo de la neurología (Premio Bianual Dr. Grau Veciana 2014) en nuestro Museo Archivo Histórico de la SEN (Via Laietana, 57, ppal. 2ª 08003 – Barcelona).

La investigación del premiado se ha realizado a través de su archivo personal y científico, compuesto por una amplia colección de separatas, revistas, monografías, colección fotográfica y su archivo personal, en gran parte centrándonos en su epistolario de aproximadamente 4.250 cartas.

En espera de tu confirmación, recibe mi más cordial saludo.

Dr. Miquel Balcells
Director
Museo Archivo Histórico de la SEN
Archivo Histórico SEN | Casp, 172, 1A , 08013 – Barcelona
Museo SEN | Via Laietana, 57, ppal. 2ª, 08003 – Barcelona
T. 933426233 (ext. 6) | F. 934125654
museo@sen.org.es | archivo@sen.org.es | http://mah.sen.es

Presentació del Llibre "Antoni Subirana (1903-1992)" a la seu de la SEN

NOTÍCIES

Reunió Anual SCN

XX Reunió Anual de la Societat Catalana de Neurologia i X Conferència Biennal Barcelona-Pittsburgh

Els propers dies 25 al 27 de maig us convoquem a la XX Reunió de l'SCN i la X Conferència Barcelona-Pittsburgh, que aquest any es faran conjuntament al World Trade Center de Barcelona.

Aquestes dues activitats ja son sens dubte un referent en el món de les Neurociències.

Podeu trobar més informació i inscriure-us a través de www.scn.cat

Jornades

IV Jornada d'Actualització en el Tractament i Diagnòstic de les Malaltes Neurològiques més Prevalents

L'Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona, serà aquest any qui es farà càrrec d'organitzar la Jornada Biennal de l'SCN el mes d'octubre. Aquesta quarta edició ve precedida per les fetes a l'Hospital General de Catalunya, l'Hospital Arnau de Vilanova de Lleida i l'Hospital Santa Caterina de Girona.

Properament rebreu més informació i podreu consultar-la també a www.scn.cat

Marató TV3

Marató de TV3. "Catalunya Migdia"

Font: "TN Catalunya Migdia"

El proper 18 de desembre se celebrarà La Marató TV3 dedicada a l'Ictus i les Lesions Medul·lars Traumàtiques. La Marató TV3 està pensada per a impulsar projectes de recerca.

"Catalunya compta amb una xarxa puntera d'equips de recerca en ictus i amb uns protocols d'actuació que funcionen amb gran eficiència, com el "codi ictus". Tot i això, cal seguir investigant per detectar i evitar les causes d'aquestes lesions, minimitzar o, fins i tot, curar les discapacitats que se'n deriven i avançar en les teràpies de rehabilitació física, psicològica i cognitiva per a totes les persones afectades per les malalties d'aquesta edició. Els fons que recapti La Marató 2016 suposaran una injecció significativa en el camp de la recerca del cervell i la medul·la espinal, un àmbit complex de la biomedicina que s'aborda des de més de 15 especialitats professionals."

RACÓ LITERARI

2016: "ANY LLULL"

RAMON LLULL (1232-1316)

-Digues, foll: si et demanava el teu Amat, què faries?-.
Respongué, i digué que amaria per tal que no morís,
puix que desamor és mort, i amor és vida.

(Llibre d'Amic e Amat)

El filòsof, teòleg i escriptor Ramon Llull va néixer a Mallorca l'any 1232, tres anys després que Jaume I arrabassés l'illa als musulmans. És el nostre primer "català universal", una ment prodigiosa i audaç que va viure en el context històric de l'expansió màxima de la Corona Catalano-aragonesa.

Fou un viatger infatigable. Es recullen viatges seus de Barcelona a Armènia, de Tunis a Xipre, de Viena a Nàpols. Va ensenyar filosofia a les universitats de Montpeller, de la Sorbona de París –la més prestigiosa del seu temps- on pels volts de 1288-1289 va llegir-hi la seva tesi i també a la universitat de Bolonya.

Va escriure més de 300 llibres de teologia, d'astrologia, de física, de dret, de matemàtiques, de retòrica, de psicologia. I també va escriure poesies i faules. I va fundar un llenguatge filosòfic propi anomenat "l'Art" que va acompanyar amb recursos diagramàtics.

Ramon Llull escrivia en llatí, en occità, en català i també en àrab. Va utilitzar per primera vegada el català, perquè volia arribar a tothom. És considerat unànimement com el pare fundador de la prosa catalana medieval, i per tant de la llengua catalana com a vehicle literari, al mateix nivell de Cervantes, Dant o Goethe. És el primer autor de la història que va atrevir-se a escriure en una llengua vernacle llibres de matèries fins aleshores reservades al llatí.

Ramon Llull va tenir una influència cabdal en els pensadors de l'Europa medieval que van liderar la transició de l'edat mitjana al Renaixement i també a figures posteriors com el físic Isaac Newton o el pensador alemany Leibniz, grans admiradors seus.

Ramon Llull morí a Tunis l'any 1316, a l'edat de 83 o 84 anys, o potser durant el viatge de retorn, o a Mallorca mateix una vegada arribat, ara fa 700 anys, un aniversari adient per recordar la seva immensa figura i obra. Les despulles de Ramon Llull, el primer català universal, descansen a la basílica de Sant Francesc de Palma.

EL CATALÀ NEUROLÒGIC ÉS FÀCIL

TIPUS DE MARXA

Marxa: manera o estil de caminar, normal o patològic.

1. Anserina (d'ànec), basculant o miopàtica.

2. Atàxica, cerebel·losa, d'embriac o oscil·lant. Alteració de la coordinació dels moviments sense debilitat o paràlisi. Del grec a, sense, taxia, ordre.

3. Coreica

4. Equina o de l'estepa (del francès estepage, propi de l'estepa). El pacient no pot aixecar la punta del peu i aixeca el genoll exageradament per no entrebancar-se amb el terra després de cada pas. Tradueix l'afectació muscular inervada pel ciàtic popliti extern (tibial anterior, peroneals i pedi). Es diu així, perquè recorda la marxa dels cavalls de l'estepa. La va descriure per primera vegada JM Charcot (1825-1893).

5. Espàstica

6. D'estel

7. Hemiplègica, de segador, de dalla o amb circumducció.

8. Parkinsoniana, festinada o propulsiva. Caracteritzada per la tendència involuntària a augmentar la celeritat o velocitat, per evitar la caiguda cap endavant. Del llatí "festinare"

9. Apresurar, celeritat.

10. De passos curts

11. De puntetes

12. Tabètica

13. De tisores

BORSA DE TREBALL

PROSICIÓ DE POSTDOCTORAT

Lloc: Max-Planck Institute of Experimenatl Medicine in Göttingen

Informació:

Michael W. Sereda, MD
Professor of Neurology
Groupleader "Molecular and Translational Neurology"
Dept. of Neurogenetics
Max-Planck Institute of Experimental Medicine
Hermann-Rein Str. 3
37075 Göttingen
Germany

DESCRIPCIÓ

Dear Colleaugues,

we are offering Postdoc position (PhD or MD/PhD) in neuroscience starting 07/2016 at the Max-Planck Institute of Experimenatl Medicine in Göttingen, Germany.

If you know any candidate that would be interested to work on Charcot-Marie-Tooth Disease with us, please let me know:

https://www.academics.de/jobs/postdoctoral_researcher_f_m_in_neuroscience_124438.html

Thank you for your help and best regards,

CLINICAL RESEARCH ASSOCIATE

Lloc: UCL Institute of Neurology in London

Informació:

Henry Houlden
Professor of Neurology and Neurogenetics, Head of Neurogenetics Laboratory, The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Institute of Neurology, Queen Square, London WC1N 3BG.
Tel: +44 (0)20 3448 4068
h.houlden@ucl.ac.uk

Dr. med. Michael W. Sereda
Oberarzt
Abteilung für klinische Neurophysiologie
Universitätsmedizin Göttingen (UMG)
Robert-Koch-Str. 40
D-37075 Göttingen
Tel.: +49 (551) 3899-764/745
mobil: +49 (151) 151-91-363
FAX: +49 (551) 3899-753
mail: sereda@em.mpg.de
www.em.mpg.de

DESCRIPCIÓ

Dear Colleagues,

If you know any SpR's, SHO's or other junior doctors that may be interested in a movement disorders or episodic disorders fellowship (clinical training and laboratory PhD thesis as below and attached) based at Queen Square in London please pass this email on or email me a CV, best wishes Henry

http://www.jobs.ac.uk/job/ANC963/clinical-research-associate-2-posts/

View details for this Clinical Research Associate (2 posts) job vacancy at UCL Institute of Neurology in London. Apply now on jobs.ac.uk

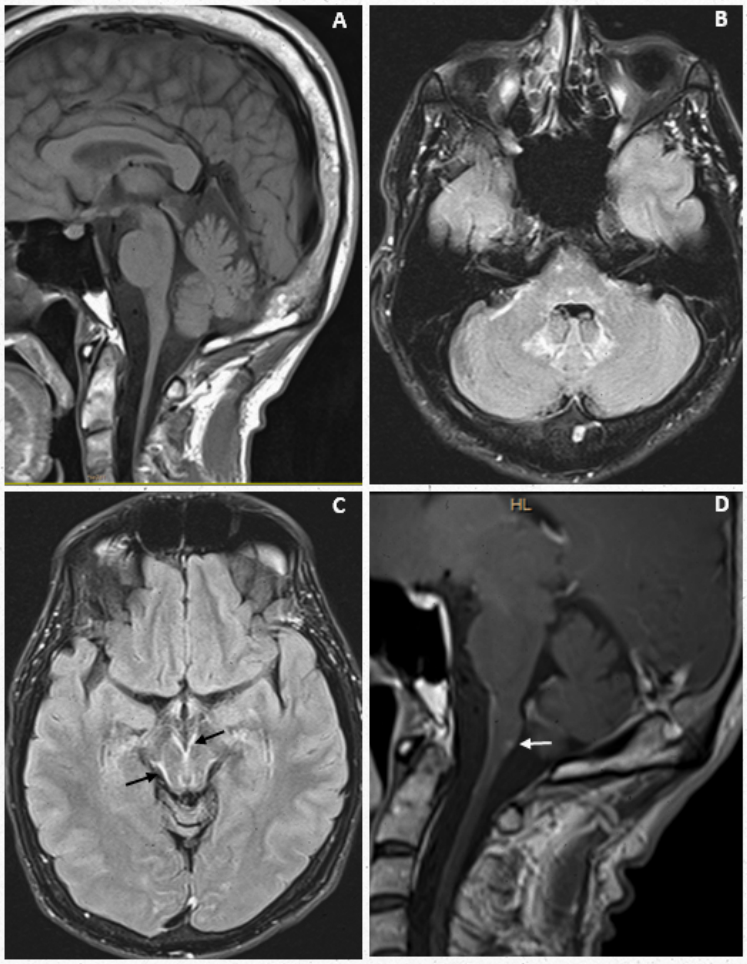
REPTE EN NEUROIMATGE

Dra. Yolanda Blanco
Centre de Neuroimmunologia, Servei de Neurologia,
Hospital Clínic i Institut d´Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS),
Universitat de Barcelona, Barcelona

Home de 40 anys que arran d'un accident de trànsit de caràcter lleu presenta inestabilitat de la marxa, trastorn sensitiu al braç esquerra, incontinència d'orina i disfunció erèctil de 3 mesos d'evolució. Com antecedents familiars destacava una germana afecta d'esclerosi múltiple que mor als 50 anys d'edat.

A l'exploració destaca una parèsia lleu a l'extremitat superior esquerra (4/5), una hiperreflèxia generalitzada, amb un reflex cutani plantar indiferent dret i flexor esquerre, una hipostèsia tàctil, i una disminució de la sensibilitat vibratòria (5segons) als dits de la mà esquerre i als dits dels peus (14''), amb una maniobra taló-genoll alterada de forma bilateral. N'hi ha un lleuger augment de la base de sustentació, el Romberg és negatiu, i la marxa en tàndem està alterada.

Respecte a les proves complementàries un estudi de la conducció motora central mostra una alteració de la conducció a les extremitats esquerres compatible amb una lesió a nivell cervical. Els PESS evidencien una alteració de fibra grossa bilateral entre el plexe braquial i el complex tàlem -cortical amb l'estimulació del nervi mitjà. Les imatges de RM cerebral i medul·lar es mostren a continuació.



FIGURA

A Tall sagital en seqüència T1 on s'aprecia important atròfia bulbo-medul·lar.

B Hipersenyal dels nuclis dentats en seqüència FLAIR.

C Hipersenyal subpial a tronc, en aquest cas mesencèfal (fletxes), però també present a protuberància i bulb.

D Captació puntiforme de gadolini a la part posterior de bulb en seqüència T1 (fletxa).

! Properament, la resolució d'aquest cas...

REPTE EN NEUROIMATGE

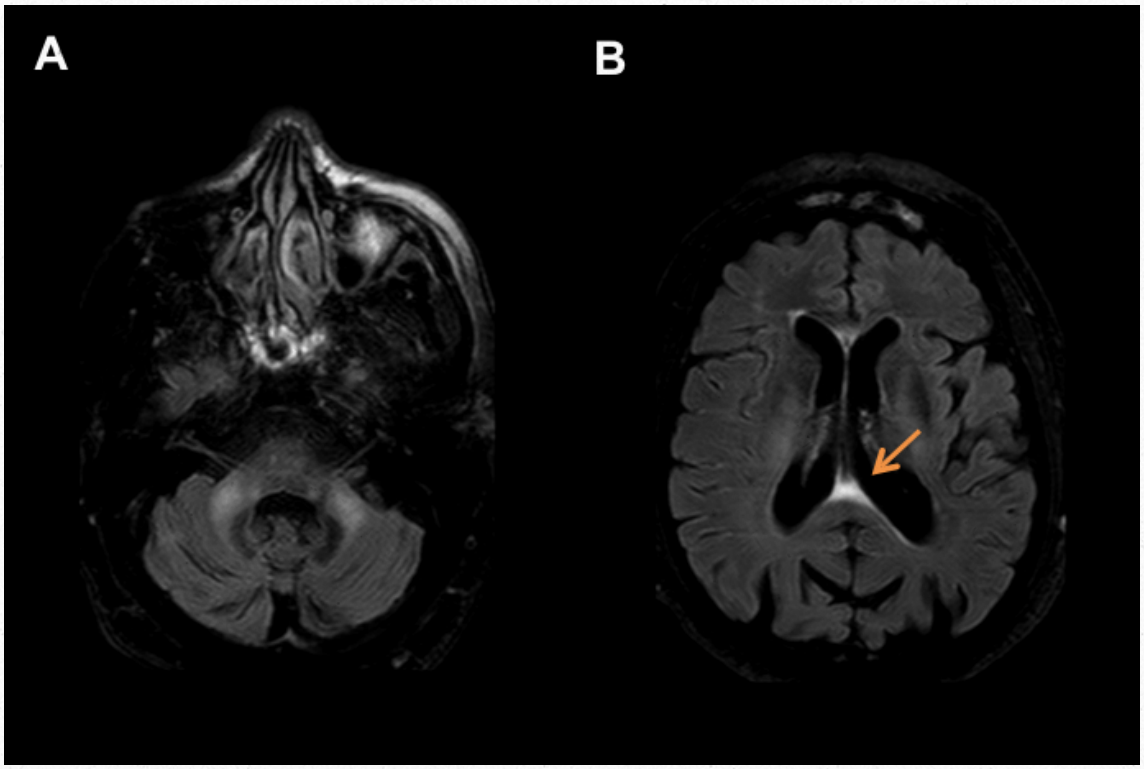
SOLUCIÓ AL REPTE EN NEUROIMATGE DEL BUTLLETÍ 27

Dr. Javier Pagonabarraga Mora
Unitat de Trastorns del Moviment
Servei de Neurologia de l'Hospital de Sant Pau
Universitat Autònoma de Barcelona

El pacient tenia un net amb retard mental, amb diagnòstic de síndrome de l'X fràgil, la segona causa més freqüent de retard mental hereditari. Se li va practicar el test genètic de l'X fràgil al pacient i va resultar ser portador de la pre-mutació, amb 72 repeticions del triplet CGG en el gen FMR1, confirmant doncs el diagnòstic de FXTAS (de l'anglès "Fragile X–associated tremor/ataxia syndrome").

Tot i que la hiperintensitat del peduncle cerebel·lós mig (PCM) en seqüències T2 i FLAIR de RM és l'alteració d'imatge més típica i coneguda del FXTAS, l'any passat es va publicar un interessant estudi en el que es proposa la hiperintensitat de l'espleni del cós callós (ECC) com un criteri diagnòstic radiològic addicional pel diagnòstic de FXTAS, ja que el 23% dels pacients amb hiperintensitat a l'ECC no presentaven hiperintensitat del PCM.

En la figura també mostrem l'atròfia cortical posterior marcada del pacient. Tot i que aquestes atròfies corticals més focals no han estat descrites en estudis previs, hem pogut observar-les en els nostres pacients a nivell posterior (com aquest cas) o anterior (sobretot a còrtex prefrontal medial bilateral), i semblen associar-se amb la presència de dèficits cognitius i conductuals, molt freqüents en el curs evolutiu de l'FXTAS.



REFERÈNCIA

Renaud M, Perriard J, Coudray S, Sévin-Allouet M, Marcel C, Meissner WG,et al. Relevance of corpus callosum splenium versus middle cerebellar peduncle hyperintensity for FXTAS diagnosis in clinical practice. J Neurol. 2015; 262: 435-42.

Societat Catalana de Neurologia

FUNDACIÓ SCN
c/ Calvet 30, 08021 Barcelona
Telèfon: 93 201 75 71 | scn@suportserveis.com
www.scn.cat