ISSN 2013-1186

NÚMERO
31
DESEMBRE
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. In memoriam 5
3. La controvèrsia 7
4. En el punt de mira 14
5. Jornada Biennal 18
6. Article de revisió 21
7. Grups de recerca en ictus La Marató de Tv3 32
8. Neurologia Catalana al món 58
9. Què hem après al darrer Congrés Internacional..? 62
   32ND Congress of the European Committee for treatment and research in Multiple Sclerosis
10. Notícies 66
11. El racó del resident 67
12. L'entrevista 73
13. El racó literari 75
14. Històries de la Història de l'SCN 76
15. El català neurològic és fàcil 79
16. Repte en neuroimatge 80

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. Francesc Purroy President
Dr. Joan Martí-Fàbregas Vicepresident
Dr. Raúl Pelayo Secretari
Dra. Ana Rodríguez Campello Tresorera
Dr. Eveli Peral Pellicer Vocal
Dra. Judith Navarro Vocal

COMITÈ EDITORIAL

Dr. Yaroslau Compta Editor en Cap
Dr. Eveli Peral
Dr. Jerzy Krupinski
Dr. Francesc Purroy
Dr. Adrià Arboix
Dra. Judith Navarro
Dr. Raúl Pelayo
Dr. Àlex Quílez

GRUPS D'ESTUDI

MALALTIES VASCULARS CEREBRALS
Dra. Meritxell Gomis Coordinadora
Dra. Ana Rodríguez-Campello Secretària

CEFALEES
Dra. Neus Fabregat Coordinadora
Dra. Natàlia Mas Secretària

ESCLEROSI MÚLTIPLE
Dr. Luis Brieva Coordinador
Dra. Laura Gubieras Secretària

TRASTORNS DE MOVIMENT
Dr. Yaroslau Compta Coordinador
Dra. Núria Caballoll Secretària

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 / Aida Pauner / Mireia Cañadas **Suport Serveis**
butlletiscn@suportserveis.com - scn@suportserveis.com - www.scn.cat - twitter: @SCatalanaNeuro
Carrer Calvet 30, 08021 Barcelona - T. 93 201 75 71 - M. 600 50 59 22

EDITORIAL

Dr. Francesc Purroy
President de l'SCN

Dr. Yaroslau Compta
Editor en cap

Benvolgudes sòcies i socis,

Amb les festes nadalenques a tocar us enviem un nou número del Butlletí, amb el seu article de revisió sobre els meningiomes recurrents, les ja habituals seccions de la controvèrsia (sobre si el Parkinson és priònic o no) i el punt de mira (sobre treballs de recent publicació en aquest cas en l'àmbit de l'esclerosi múltiple i la patologia neuromuscular), i el resum del més destacable del darrer congrés europeu d'esclerosi múltiple ECTRIMS. També hi trobareu l'habitual entrevista (a la Dra. Mar Carreño, de la Unitat d'Epilèpsia de l'Hospital Clínic, en aquesta ocasió) així com la resposta al darrer cas del Racó del Resident i del darrer Repte en Neuroimatge, junt a un nou Repte en Neuroimatge per a posar-vos a prova un cop més.

També amb motiu de la celebració de la Marató de TV3 d'enguany entorn a l'ictus i les lesions cerebrals i medul·lars adquirides incloem en aquest número una secció sobre els diferents equips de recerca d'ictus del país, resumint les seves actuals línies de recerca.

Com sempre també us brindem les també ja clàssiques seccions filològiques, literàries i històriques, doncs com ja és ben sabut per saber cap a on anem hem de saber d'on venim i qui som.

Finalment, volem agrair a tots els autors i col·laboradors del Butlletí per fer-lo possible i desitjar-vos a totes les sòcies i socis el millor per al Nadal i l'Any Nou. Esperem trobar-nos en la nova Reunió Anual de la nostra Societat, i també en algun que altre esdeveniment especial, com ara la propera commemoració del bicentenari de la descripció original de la malaltia de Parkinson.

Fins aviat

IN MEMORIAM

Antoni Rosich Pla

(1948 - 2016)

Antoni Rosich Pla, neuròleg que va morir a Sitges el 21 de setembre de 2016 als 68 anys d'edat.

Toni Rosich va néixer a Vilanova, i va ser el tercer d'una nissaga de metges de Vilanova, que va començar amb el seu avi fa més de 100 anys. A diferència dels seus antecessors, prominents metges de família, Rosich optà per la Neurologia, especialitat que va exercir durant més de 35 anys a Vilanova i la Geltrú, a la seva consulta privada. Aquesta activitat la va combinar amb la seva tasca docent a la Facultat de Psicologia Blanquerna de Barcelona.

Rosich es va llicenciar en Medicina i Cirurgia a la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona al 1972 i amb la seva futura esposa, Marilyn Medina, també metge, va emigrar com farien molts metges de la seva generació, als Estats Units. Va realitzar primer una residència en Neurologia a la Universitat de San Juan de Puerto Rico i a l'Hospital E.J. Meyer de la State University of New York, a Buffalo (1975-1977). Mes tard, ja certificat per l'American Board of Psychiatry and Neurology d'Estats Units, es va incorporar durant dos anys com a staff al Departament de Neurologia de Veterans Hospital a Buffalo, per tornar definitivament a Vilanova i la Geltrú el 1979. De la seva llarga estada a Amèrica quedaria per sempre, a més d'una sòlida formació en neurologia, el seu intens amor per Puerto Rico on residia la família de Marylin, i una sòlida amistat amb altres metges, llavors també "autoexiliats", i llurs famílies com Ramon Sánchez, Vicente Marco, Vicens Romagosa i jo mateix. Amistats aquestes que mantindria, ja de tornada a Catalunya, durant tota la vida.

Rosich no va ser un neuròleg convencional. Estudiós de la Psiquiatria tan com de la Neurologia, preferia dir que exercia la Neuropsiquiatria per deixar clar que, la barrera artificial que separa aquestes dues especialitats no existia per a ell (Rosich Pla A. Una "nueva" especialidad: neuropsiquiatría. Medicina Clínica 96: 694-695, 1991). Era a més, un defensor a ultrança –una cosa també poc comú– d'una medicina integral, un model bio-psico-social de la Neurologia, que va posar en pràctica a Vilanova envoltant-se de col·laboradors que compartien els seus valors, com la seva gran col·laboradora i amiga, la Dra. Helena Camell.

Va exercir de neuròleg a l'Hospital Els Camils, a Sant Pere de Ribes, durant vuit anys. Però, en general, Rosich es va mantenir al marge de la neurologia "oficial", hospitalària o d'ambulatori, y va practicar la seva neuropsiquiatria al seu despatx privat de Vilanova, a l'Avda. Francesc Macià 64, al mateix despatx on ja havia exercit de metge de família durant dècades el seu pare, el Dr. Antoni Rosich Ventosa.

Rosich va ser Vicepresident de la Societat Catalana de Neurologia en el període 1988-1989. Redactà tota la secció de Neurologia de la X edició del Tractat de Medicina Interna del Farreras Rozman y aportà nombroses publicacions sobre els sempre difícils temes de la ment, la consciència i la conducta humana. El seu interès per aquesta problemàtica el va portar a llicenciar-se el 2005 en Humanitats a la Universitat Oberta de Catalunya . El seu treball de fi de carrera d'aquesta llicenciatura, "Neurofilosofia: reflexions sobre l'ànima, la ment i el cervell", és un estudi exhaustiu sobre la frontera entre neurociència

i filosofia, i ens dóna una idea de quins aspectes de la neurociència li interessaven.

Rosich era un home culte, reflexiu, estudiós, independent i amb un excel·lent sentit de l' humor. Amant, a més de la Neurologia, de la jardineria, de l'esquí de fons, de la platja del Yunque a Puerto Rico, dels seus amics, i, sobretot de la seva família: la seva dona Marilyn Medina, metge anatomopatòloga, i les seves filles Laura , antropòloga i advocada, i Anais , metge cirurgiana -plàstica.

Toni Rosich acudia regularment a les sessions dels dimecres del servei de Neurologia del Clínic. Personalment, trobaré a faltar les seves intervencions en aquestes sessions clíniques, sempre precises i encertades. També trobaré a faltar les seves opinions, amb freqüència critiques, d'algunes tendències assistencials actuals com el malbaratament en proves complementàries diagnòstiques, que freqüentment substitueixen, innecessàriament, una bona història i exploració física, o els potencials riscos i escassos beneficis que comporta el diagnòstic precoç o inclús preclinic que es ve proposant avui en dia de malalties neurològiques, en les que pràcticament no tenim estratègies per a modificar el seu curs progressiu (Rosich, A , La Vanguardia 29/10/2010.).

A Rosich se li va diagnosticar un tumor cerebral l' any 2015. Com acceptà i féu front aquest diagnòstic i les intervencions mèdiques que van seguir va ser un exemple important de serenor i enteresa per a mi.

A l'igual que la seva família, col·laboradors i amics, trobarem a faltar en Toni amb tristesa. Amb la seva mort, la Societat Catalana de Neurologia, i Catalunya, perden un dels seus últims i més destacats neuropsiquiatres.

Dr. Eduard Tolosa

Professor Emèrit de la Universitat de Barcelona
Barcelona, Novembre del 2016

LA CONTROVÈRSIA

ÉS LA MALALTIA DE PARKINSON UNA PRIONOPATIA?

1 Sí

Dr. Javier Pagonabarraga Mora
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

La malaltia de Parkinson, com tantes d'altres malalties neurodegeneratives, no és una malaltia estàtica. No hi ha una afectació aïllada d'estructures especialment vulnerables sinó que, si bé aquestes regions especialment vulnerables marquen les característiques clíniques de la malaltia, el procés neurodegeneratiu es desplega i s'extèn de manera més o menys lentament progressiva per múltiples regions del sistema nerviós.

En el cas de la malaltia de Parkinson (MP), juntament amb la pèrdua de neurones de la SNpc –que causa l'aparició de tremolor de repòs i la síndrome rígido-acinètica– diversos nuclis monoaminèrgics del tronc encefàlic (locus coeruleus, nuclis del rafe, nucli motor dorsal del vagus) mostren una afectació precoç[1]. En moltes ocasions, de fet, l'afectació d'aquests nuclis situats caudalment a la SNpc és prèvia, explicant els símptomes premotors característics de la MP. La depressió i el trastorn de conducta de la son REM són factors de risc per a desenvolupar MP, s'associen amb la degeneració de diversos nuclis monoaminèrgics del tronc, i precedeixen els primers símptomes motors en uns 3-7 anys de mitja[2]. Altres símptomes premotors que precedeixen en anys la clínica motora són la hipòsmia, en associació amb l'afectació del lòbul olfactori, i el restrenyiment, en relació a l'afectació del sistema nerviós autònom [3].

A nivell del sistema nerviós perifèric també s'ha observat degeneració i dipòsit d'agregats patògens d'alfa-sinucleïna al sistema nerviós simpàtic del cor. A nivell cardíac la lesió dels nervis s'inicia en les regions axonals distals, i posteriorment segueix un curs de progressió centrípet fins a arribar a afectar al soma neuronal[4]. Més recentment també s'ha pogut observar l'afectació premotora d'altres regions del sistema nerviós perifèric, com és el cas de les glàndules submandibulars.

En conjunt, seguint l'estadiatge de progressió de la malaltia hipotetitzat pel matrimoni Braak, és va proposar la "dual-hit hypothesis", segons la qual es planteja que el procés neurodegeneratiu de la MP podria iniciar-se com a conseqüència de l'acció de toxines ambientals o agents infecciosos que provoquessin la degeneració del lòbul olfactori i el sistema nerviós intestinal. Posteriorment, des d'aquestes estructures, el procés neurodegeneratiu s'aniria extenent per contigüitat via transinàptica[5].

Independentment de si l'extensió de la malaltia s'origina només a nivell del lòbul olfactori o el sistema digestiu, la hipòtesi d'extensió tipus priònic de la malaltia de Parkinson planteja el següent dilema: 1) La neurodegeneració de la MP es focalitza en regions especialment vulnerables i des de allà s'exèn per contigüitat, mitjançant la transmissió transinàptica d'oligòmers tòxics d'alfa-sinucleïna?; o bé 2) l'extensió transinàptica per contigüitat és il·lusòria, i en realitat totes les estructures del sistema nerviós central i perifèric s'afecten de manera més o menys sincrònica, però amb diferents graus de gravetat i diferents ritmes de progressió locals, fent l'efecte que l'extensió té un ordre d'extensió homogeni i estandaritzat?

El fet que l'hipòtesi d'extensió tipus priònica –és a dir transinàptica i per contigüitat– hagi agafat rellevància en els últims anys es basa en l'observació, l'any 2008, de cossos de Lewy en neurones embrionàries implantades a l'estriat de pacients amb MP[6]. Aquestes cèl·lules implantades ("grafted neurons"), tot i ser relativament joves, presentaven ja signes de neurodegeneració, donant la idea de que els cossos de Lewy de les neurones veïnes s'havien transferit a les cèl·lules implantades, desencadenant de manera precoç el procés neurodegeneratiu ("host to graft cells propagation"). Si bé és cert que per considerar una malaltia com a priònica és necessari (a) un canvi

de conformació de les proteïnes de la neurona veïna originat per la proteïna "infecciosa", i (b) evidència de capacitat infectiva entre dos individus diferents, la idea de que els oligòmers tòxics (o altres espècies tòxiques) d'alfa-sinucleïna es transfereixin d'una neurona a les neurones veïnes i d'aquesta manera es vagi propagant la malaltia pel sistema nerviós és molt atractiva. Si la teoria fos correcta, i coneguéssim com els oligòmers es desplacen d'una neurona a l'altra, es podrien dissenyar fàrmacs dirigits a frenar aquest procés i parar així la progressió de la malaltia.

Abans de revisar els diferents estudis que han intentat demostrar aquesta hipòtesi, cal dir que ja des de l'inici es va reconèixer que altres factors podrien explicar l'aparició de cossos de Lewy en les cèl·lules embrionàries implantades. L'estriat dels pacients amb MP en fase avançada es caracteritza per presentar una disminució important de factors neurotròfics, augment de l'estrés oxidatiu, excitotoxicitat glutamatèrgica i un increment de mediadors inflamatoris (TNFa, interleukina-1b, IL6, sintetasa de l'òxid nitrós, cicloxigenasa 2). Tots aquests factors podrien afavorir l'envelliment prematur de les cèl·lules implantades i desencadenar el dipòsit de cossos de Lewy. No deixa de ser sospitós, però, que l'envelliment d'aquestes cèl·lules (estigui o no afavorit per aquest ambient enrarit) es caracteritzi justament pel dipòsit d'agregats d'alfa-sinucleïna, sense mostrar altres cossos d'inclusió característics de l'envelliment com els cabdells neurofibril.lars o el dipòsit extraneuronal de beta-amiloide.

El primer pas per demostrar l'extensió "cèl·lula a cèl·lula" de la neurodegeneració associada al dipòsits de formes patògenes d'alfa-sinucleïna passava per evidenciar la inducció de la formació de protofibrilles tòxiques en les neurones "infectades". Els primers estudis van analitzar la inducció ("seeding effect") de la formació de cossos de Lewy formats por alfa-sinucleïna endògena com a conseqüència de l'administració de protofibrilles patògenes d'alfa-sinucleïna exògena en cultius cel.lulars[7]. L'administració d'aquestes protofibrilles exògenes en línees cel·lulars no neuronals (cèl·lules renals) que sobrexpressaven alfa-sinucleïna nativa ("wild α-synuclein") va precipitar en pocs dies l'aparició d'agregats patològics d'alfa-sinucleïna endògena en les cèl·lules "infectades". Posteriorment es va demostrar que l'alfa-sinucleïna podia ser transportada cèl·lula a cèl·lula tan 'in vitro' com 'in vivo'[8]. A les 24 hores de co-cultivar neurones humanes que sobrexpressaven alfa-sinucleïna patògena amb cèl·lules mare neuronals corticals de ratolí (CMNCR), es va poder observar que un 47% de les neurones del ratolí presentaven ja alfa-sinucleïna patògena humana. I a l'implantar CMNCR ("grafted neurons") en l'hipocamp de ratolins transgènics que expressaven alfa-sinucleïna patògena humana, es va demostrar la presència d'alfa-sinucleïna anòmala en el 2.5% de les neurones implantades després d'una setmana, i en el 15% a les 4 setmanes, donant evidència de la capacitat de l'alfa-sinucleïna per a transmetre's de l'hoste a la cèl·lula implantada via endocitosi.

Per anar més enllà calia observar com, en ratolins no transgènics, la inoculació puntual i focal de fibrilles patògenes d'alfa-sinucleïna podia estendre's per l'encèfal dels animals. Després d'injectar l'alfa-sinucleïna a l'estriat dorsal dels ratolins es va anar seguint la transmissió "cell-to-cell" d'aquestes fibrilles, es va observar la formació progressiva d'inclusions tipus cossos de Lewy només per aquelles regions interconectades anatòmica i sinàpticament amb les regions inicialment innoculades[9]. Als 30, 90 i 180 es va detectar la presència d'alfa-sinucleïna patògena en regions distants però anatòmicament connectades a l'estriat com són el lòbul olfactori, el còrtex ipsi i contralateral, l'amígadala cerebral i finalment la mateixa SNpc. L'extensió a les neurones de la SNpc es va acompanyar, a més, de la disminució de nivells de dopamina a nivell estriatal i de l'aparició de símptomes motors hipodopaminèrgics. Tal i com els autors d'aquest estudi –publicat a Science l'any 2012– van concloure aquests resultats permetien establir un enllaç mecanístic entre la transmissió d'alfa-sinucleïna patògena, la degeneració progressiva de regions encefàliques connectades sinàpticament, i l'aparició dels símptomes motors cardinals de la MP.

Finalment, els estudis de l'espanyol Pan-Mantojo a Alemanya, i un estudi epidemiològic fet recent a Dinamarca, han aportat més dades a favor de l'extensió transinàptica d'oligòmers tòxics d'alfa-sinucleïna[10]. Dos estudis bàsics realitzats en ratolins han observat que l'administració intragàstrica de rotenona, que estimula l'estrés oxidatiu, provoca un procés neurodegeneratiu associat al dipòsit de cossos de Lewy que s'inicia al sistema nerviós entèrics, i a través del nervi vagus es propaga cap al sistema nerviós central seguint l'estadiatge de Braak, és a dir, afectant inicialment el nucli motor dorsal del vagus, i posteriorment regions de la protuberància fins arribar a afectar la SNpc. En un estudi posteriorment, a més, van demostrar que l'hemivaguectomia troncular inhibia l'extensió del procés a la meitat del tronc encefàlic

corresponent, mentre que la degeneració seguia el mateix camí en la banda no intervinguda. Diferents dubtes metodològics (p.ex: efecte neurotòxic directe de la rotenona absorbida al torrent sanguini des de l'estómac) podrien explicar perquè aquests articles no estan publicats en revistes de major prestigi, però gràcies a ells es va publicar un estudi epidemiològic l'any 2015, realitzat a Dinamarca, a on s'ha pogut veure com la vaguectomia troncular aporta una protecció pel desenvolupament de Parkinson[11]. Després de valorar el desenvolupament de MP en tots aquells pacients amb ulcus pèptic als que se'ls va realitzar vagotomia troncular o superselectiva (resecció aïllada de les fibres del nervi vagus que inerven el fundus i cos gàstric) entre els anys 1977–1995, el fet d'haver estat sotmès a vagotomia troncular va conferir un factor de protecció significatiu per a desenvolupar Parkinson (OR=0.53).

A dia d'avui, doncs, diferents estudis experimentals ('in vitro' i en ratolins) han mostrat la capacitat de les protofibrilles patògenes d'alfa-sinucleïna de transmetre's d'una neurona a les neurones veïnes, desencadenant, a través d'aquesta transmissió transinàptica l'agregació d'oligòmers prèviament solubles.

Conèixer els múltiples orígens genètics i ambientals de les malalties neurodegeneratives, així com els diferents mecanismes que utilitzen per anar infiltrant-se per les estructures veïnes, sembla crucial per aturar la seva propagació en aquesta la nostra societat cada cop més envellida i amb més ànsies de mantenir el benestar físic i psicològic per quant més temps millor.

BIBLIOGRAFIA

1. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2003;24:197-211.
2. Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, Molinuevo 1. JL, Valldeoriola F, Serradell M, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. Lancet Neurol. 2013;12:443-53.
3. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters ECh, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. Ann Neurol. 2004;56:173-81.
4. Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, Mori F, Kakita A, Wakabayashi K, Takahashi H. Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. Brain. 2008;131:642-50.
5. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. Neuropathol Appl Neurobiol. 2007;33:599-614.
6. Li JY, Englund E, Holton JL, Soulet D, Hagell P, Lees AJ, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. Nat Med. 2008;14:501-3.
7. Luk KC, Song C, O'Brien P, Stieber A, Branch JR, Brunden KR, et al. Exogenous alpha-synuclein fibrils seed the formation of Lewy body-like intracellular inclusions in cultured cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106:20051-6.
8. Desplats P, Lee HJ, Bae EJ, Patrick C, Rockenstein E, Crews L, et al. Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106:13010-5.
9. Luk KC, Kehm V, Carroll J, Zhang B, O'Brien P, Trojanowski JQ, Lee VM. Pathological α-synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. Science. 2012;338:949-53.
10. Pan-Montojo F, Anichtchik O, Dening Y, Knels L, Pursche S, Jung R, et al. Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice. PLoS One. 2010;5:e8762.
11. Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, Djurhuus JC, Pedersen L, Borghammer P, Sørensen HT. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. Ann Neurol. 2015;78:522-9.

ÉS LA MALALTIA DE PARKINSON UNA PRIONOPATIA?

2 No

Dr. Yaroslau Compta Hirnyj
Unitat de Parkinson i Trastorns del Moviment
Servei de Neurologia
Hospital Clínic / IDIBAPS / Universitat de Barcelona

Qüestionar els paradigmes ha estat i és un dels motors de l'avenç del coneixement humà, en general, i de la neurologia, en particular. I si no, que li preguntin a Stanley B. Prusiner, qui va haver de vèncer no poques reticències quan va desenvolupar la seva hipòtesi que hi havia proteïnes amb capacitat infecciosa independent de material genètic, els "prions". De forma destacable, ja a la seva conferència d'acceptació del premi Nobel, el 1998, el mateix Prusiner postulà que la malaltia de Parkinson i la resta de malalties neurodegeneratives eren priòniques també [1].

D'aleshores ençà s'han acumulat evidències clínico-patològiques i experimentals que s'han interpretat com a indicatives que la malaltia de Parkinson és priònica. Així doncs, els dipòsits intraneuronals que contenen alfa-sinucleïna, entre d'altres proteïnes, es disseminen dins del sistema nerviós (perifèric i central) en al menys part dels pacients afectes de malaltia de Parkinson d'una forma ordenada i predicible (els coneguts estadis de Braak)[2]. A més, el 2008 es va publicar l'observació post-mortem de cossos de Lewy en cèl·lules embrionàries dopaminèrgiques implantades a l'estriat de pacients parkinsonians amb intenció terapèutica [3].Per últim, però no menys important, s'ha mostrat com l'inòcul d'homogenats de material cerebral amb cossos de Lewy en diferents models experimentals produeix la propagació transsinàptica de dipòsits d'alfa-sinucleïna en zones anatòmicament interconnectades [4].

Sens dubte, el fet que en aquests diferents models (postmortem humans i experimentals cel·lulars i animals) s'hagi mostrat que l'alfa-sinucleïna patològica amb conformació beta-plegada és capaç "per contacte" de fer que l'alfa-sinucleïna fisiològica adopti aquesta conformació, fa realment temptador acollir-se a aquesta hipòtesi. Així, ens trobem paradoxalment en un escenari en què allò que en el seu moment va anar contra el paradigma, ara s'hi ha convertit [5],passant per tant a ser quelcom que necessàriament hem d'avaluar amb mirada crítica. En aquest sentit, hi ha raons terminològiques, mecanístiques i taxonòmiques per a defensar que la malaltia de Parkinson NO és una prionopatia, com es detalla a continuació.

RAONS TERMINOLÒGIQUES

Si bé a la majoria de publicacions on es defensa la naturalesa priònica de la malaltia de Parkinson ja es matisa que el concepte és "prion-like" més que "prion" pròpiament, la base semàntica i conceptual diferenciadora d'allò que és priònic segueix sent la "infectivitat" o transmissivitat. Aquest element, al marge de models experimentals en què s'han exposat animals a teixit patològic humà, no s'ha demostrat a la malaltia de Parkinson en les mateixes condicions que van permetre demostrar la infectivitat de les malalties priòniques clàssiques (ingesta de material animal o humà contaminat; transmissió iatrògena entre humà afecte i humà no afecte).

En aquest sentit, veus autoritzades en la matèria han proposat parlar de moldejament ("templating")[6], sembra ("seeding")[6] o propagació ("propagons")[7,8], en comptes d''infectivitat o transmissivitat ("prions"). Seguint un exemple d'Eisele i Duyckaerts [7], i oblidant per un moment que l'aigua òbviament no és una proteïna, ningú es planteja que la congelació de l'aigua a 0°C sigui un fenomen priònic pel fet d'iniciar-se per un cristall que indueix la cristal·lització de les molècules d'aigua veïnes!

Més específicament, els propagons poden ser-ho a quatre nivells[8]: molecular (inducció de l'anomalia en altres proteïnes intracel·lularment), intratissular (propagació limitada a un teixit), intertissular (en diferents òrgans) i interindividual (incloent el creuament de la barrera d'espècies). El darrer nivell és el que implica la infectivitat pròpia dels prions.

Els propagons, a més, poden ser més o menys dependents de "motlles estructurals" ("structural templates"), és a dir, només ser capaços d'induir l'agregació anòmala de proteïnes en estat fisiològic si el teixit reuneix unes determinades condicions de vulnerabilitat selectiva (vegi's més avall)8. Considerant això, la proteïna priònica presenta els 4 nivells de propagó i és poc dependent del "motlle estructural". Per contra, l'alfa-sinucleïna té demostrat el nivell molecular i hi ha indicis que compleixi el nivell intratissular (probablement de forma altament dependent d'un entorn susceptible ["motlle estructural"]). En canvi, l'alfa-sinucleïna no compliria, ara mateix, ni amb el nivell intertissular ni l'interindividual (Taula 1).

RAONS METODOLÒGIQUES I MECANÍSTIQUES

Els estudis experimentals els resultats dels quals s'interpreten com a prova que el Parkinson és una malaltia priònica tenen limitacions metodològiques que fan que s'hagin de prendre amb cautela. Així, aquests treball han fet servir, habitualment, dosis elevades d'homogenats no purificats, sovint en models animals susceptibles (per exemple, portadors de mutacions d'alfa-sinucleïna que rarament es veuen en la patologia humana, si bé en alguns estudis s'han fet servir amb èxit models amb alfa-sinucleïna no mutada[4]).

Per altra banda, si bé molts d'aquests treballs han fet servir animals controls, no es pot descartar completament que el dany tissular per la injecció contribueixi a l'efecte biològic de l'inòcul [8]. En relació a l'ús d'homogenats no purificats, no es pot descartar que el que inicia la propagació no sigui l'alfa-sinucleïna, sinó algun altre component d'aquests homogenats impurs.

La inconsistència entre estudis que han intentat mostrar el caràcter priònic de l'alfa-sinucleïna ha estat explicada per autors defensors de la hipòtesi priònica (notablement el propi Prusiner) per l'existència de diferents "soques" ("strains") d'alfa-sinucleïna i que per tant depenent de quina "soca" s'està inoculant es produirà, o no, el "fenomen priònic". En aquest sentit, és a destacar que l'equip del propi Prusiner ha pogut reproduir patologia per tau i alfa-sinucleïna in vitro fent servir inòculs d'homogenats de cervell de pacients amb paràlisi supranuclear progressiva (una taupatia) i atròfia multisistèmica (una sinucleïnopatia diferent al Parkinson), però curiosament no en fer servir homogenats procedents de pacients amb Parkinson (i en tots tres casos es van fer servir models susceptibles i es van injectar homogenats a altes concentracions)[9,10].

Tampoc es pot extrapolar exactament al que es veu en patologia humana quant a la ruta de disseminació. Així, als models de ratolí transgènic per alfa-sinucleïna s'ha mostrat una disseminació intraneuronal tant anterògrada com retrògrada i fins i tot trans-sinàptica. En canvi, en patologia humana la propagació és eminentment retrògrada i selectiva per a neurones amb axons hiper-ramificats, implicant que no és suficient el propagó molecular sinó que cal un "motlle estructural" [9,11]. Altrament, la distribució de lesions per alfa-sinucleïna al cervell dels pacients amb Parkinson és molt variable, no essent limitada a zones interconnectades, per una banda, i podent respectar zones anatòmicament relacionades, per l'altra. A més, la presència de múltiples focus paral·lels i independents de rutes transsinàptiques sembla un correlat més aproximat de les correlacions clínicopatològiques del Parkinson (on per exemple la seqüència entre els diferents símptomes motors i no-motors pot ser molt variable) [9].

Des d'un punt de vista mecanístic, i com molts autors que han investigat el tema en profunditat han destacat, és important no menysprear la més que probable rellevància de mecanismes moldejadors no-conformacionals[9,11]: inflamació (tant pròpia del teixit en el cas de la patologia humana com la induïda per l'inòcul en els models experimentals), excitotoxicitat, disfunció lisosomal, autofàgia i manca de suport tròfic (molt rellevants en el cas dels implants embrionaris que van desenvolupar cossos de Lewy en un entorn tissular ja afecte per malaltia de Parkinson, en contrast al que succeeix a les malalties prònniques on la "llavor priònica" actua en un teixit prèviament sa). Altres mecanismes que convé no menystenir són la proteòstasi i el propi envelliment cel·lular. Pel que fa aquest darrer, és a destacar que si bé els casos extensivament estudiats de receptors d'implants de cèl·lules embrionàries dopaminèrgiques han desenvolupat patologia de tipus Lewy, només ho han fet en un 11-12% de les cèl·lules al cap de 24 anys, mantenint malgrat això intacta la reinervació assolida inicialment amb l'implant[12]. Això es podria relacionar amb el fet que la presència de patologia Lewy és només un element del procés patològic que no implica per sí sol la disfunció neuronal i la neurodegeneració.

RAONS TAXONÒMIQUES

La qüestió de si la malaltia de Parkinson i les altres malalties neurodegeneratives són englobables dins de les prionopaties, es pot adreçar taxonòmicament

balancejant les tradicionals visions contraposades del "lumping" (agrupar) vs. el "splitting" (separar).

Així, front a la visió més clàssica que les malalties neurodegeneratives són malalties conformacionals o proteïnopaties priòniques vs. no-priòniques ("splitting") i el nou paradigma que totes aquestes malalties són priòniques ("lumping"), hom podria considerar la ja esmentada proposta que totes aquestes malalties o proteïnopaties conformacionals són malalties per propagons.

Dins d'aquesta visió balancejada, tindríem un espectre a un extrem del qual hi hauria els propagons priònics (prionopaties clàssiques) amb autèntica capacitat infectiva, mentre que a l'altre extrem trobaríem malalties com la de Parkinson, que incorporarien aquesta capacitat de "templating" i propagació, però no tindrien capacitat infectiva[9]. Per contra, els propagons no-priònics podrien tenir una major capacitat de fer "sembra creuada" ("cross-seeding") amb altres proteïnes (és ben coneguda aquesta capacitat entre les proteïnes alfa-sinucleïna, tau i amiloide tant al Parkinson com a l'Alzheimer). Aquesta capacitat de "sembra creuada" existeix però és molt menys evident en les malalties priòniques (Taula 2).

CONCLUSIONS

La importància de les troballes dels esmentats estudis clínico-patològics i experimentals de la darrera dècada que han mostrat la capacitat propagativa (que no infectiva) de l'alfa-sinucleïna, és innegable. Aquest nou coneixement ens proporciona un marc de treball per a noves aproximacions, no només terapèutiques (p.e., estratègies dirigides a frenar la propagació de la patologia), sinó també diagnòstiques (diagnòstic molecular de la capacitat d'agregació proteica)[13].

No obstant, no cal confondre la importància neurocientífica i potencialment clínica de tots aquests estudis amb l'evidència que l'alfa-sinucleïnopatia de la malaltia de Parkinson sigui priònica o "prion-like". Mentre no disposem de proves fermes i consistents que la malaltia de Parkinson no pot propagar-se d'animal a animal, ni d'animal a humà, ni d'humà a humà, el més prudent és evitar les connotacions que implica el terme "prió".

En canvi, la proposta d'englobar les malalties neurodegeneratives amb proteïnopatia conformacional subjacent com a malalties per propagons permet incorporar i aprofitar tot aquest nou coneixement, i reservar el terme de prionopatia per als propagons infectius amb capacitat ben establerta de creuar barreres biològiques entre teixits, organismes i espècies.

AGRAÏMENTS:

A Ellen Gelpí (Banc de Teixits Neurològics, Barcelona), Miquel Vila (IRVH, Barcelona) i Tamas Revesz (Queen's Square Brain Bank for Neurological Disorders, London), pels seus valuosos consells i comentaris a l'hora de preparar aquesta controvèrsia.

TAULA 1

Comparació dels nivells de propagó entre la proteïna priònica i l'alfa-sinucleïna

NIVELL	PROTEÏNA PRIÒNICA (PRPSC)	ALFA-SINUCLEÏNA
Molecular	Si	Si
Intratissular	Si	Plausible
Intertissular	Si	Incert
Interindividual	Si	No

TAULA 2

Comparació de la capacitat de propagació entre la proteïna priònica i l'alfa-sinucleïna

NIVELL	PROTEÏNA PRIÒNICA (PRPSC)	ALFA-SINUCLEÏNA
Infectivitat	Si	No
Capacitat de creuar la barrera de les espècies	Si	No
Inducció creuada ("cross-seeding")	Limitada	Freqüent (p.e., amb les proteïnes tau i amiloide-β)

BIBLIOGRAFIA

1. Prusiner SB. Prions. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Nov 10;95(23):13363-83.
2. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2003 Mar-Apr;24(2):197-211.
3. Li JY, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. Nat Med. 2008 May;14(5):501-3.
4. Recasens A, Dehay B, Bové J, et al. Lewy body extracts from Parkinson disease brains trigger α-synuclein pathology and neurodegeneration in mice and monkeys. Ann Neurol. 2014 Mar;75(3):351-62.
5. Makin S. Pathology: The prion principle. Nature. 2016 Oct 26;538(7626):S13-S16.
6. Hardy J, Revesz T. The spread of neurodegenerative disease. N Engl J Med. 2012 May 31;366(22):2126-8.
7. Eisele YS, Duyckaerts C. Propagation of Aß pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies. Acta Neuropathol. 2016 Jan;131(1):5-25.
8. Uchihara T, Giasson BI, Paulus W. Propagation of Aβ, tau and α-synuclein pathology between experimental models and human reality: prions, propagons and propaganda. Acta Neuropathol. 2016 Jan;131(1):1-3.
9. Woerman AL, Stöhr J, Aoyagi A, et al. Propagation of prions causing synucleinopathies in cultured cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Sep 1;112(35):E4949-58.
10. Prusiner SB, Woerman AL, Mordes DA, et al. Evidence for α-synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Sep 22;112(38):E5308-17.
11. Brundin P, Li JY, Holton JL, et al. Research in motion: the enigma of Parkinson's disease pathology spread. Nat Rev Neurosci. 2008 Oct;9(10):741-5.
12. Li W, Englund E, Widner H, et al. Extensive graft-derived dopaminergic innervation is maintained 24 years after transplantation in the degenerating parkinsonian brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Jun 7;113(23):6544-9.
13. Fairfoul G, McGuire LI, Pal S, et al. Alpha-synuclein RT-QuIC in the CSF of patients with alpha-synucleinopathies. Ann Clin Transl Neurol. 2016 Aug 28;3(10):812-818.

Comentari sobre...

Rate of disease progression: a prognostic biomarker in ALS

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87:628–632.

Julie Labra, Parvathi Menon, Karen Byth, Shea Morrison, Steve Vucic

Dra. Mònica Povedano

Unitat de Patologia Neuromuscular,

Hospital de Bellvitge

Recentment ha estat publicat aquest article a la revista JNNP, amb l'objectiu de seguir buscant biomarcadors clínics que ajudin a establir el pronòstic en pacients amb ELA, permetent contestar la PREGUNTA que en ocasions realitzen pacients i familiars: quan temps queda?

Avui dia s'utilitzen factors ja coneguts com l'edat, la forma d'inici, la demora diagnòstica, la capacitat de vital en el moment del diagnòstic, o la puntuació inicial de l'escala ALSFRS-R. Aquesta puntuació inicial no valora el temps d'evolució dels símptomes.

Amb l'objectiu d'establir la sensibilitat del quocient de la ALSFRS-R , ratio que van definir prèviament un Grup Japonès, aquest grup australià avalua la sensibilitat d'aquest ratio en164 pacients, d'edat mitjana 64 anys, el 58% amb inici espinal, i una demora diagnòstica de 12 mesos.

Tres subgrups pronòstics van sorgir, amb una puntuació ΔFS de <0,47 associat amb una supervivència mitjana de 2,4 anys, que va ser significativament més gran en comparació amb una puntuació inicial ΔFS d'entre 0,47 i 1,11 (1,6 anys, p <0,05) i una puntuació> 1.11 (0,7 anys, p <0,001). Destacar que, un anàlisi multivariable múltiple de Cox va identificar ΔFS com a predictor altament significatiu independent de supervivència en l'ELA (p <0,001), juntament amb el lloc d'inici de la malaltia (p <0,01).

Hem de tenir en compte que aquest marcador clínic s'ha d'utilitzar com a eina de suport als ja coneguts factors pronòstics, ja que no té en compte l'estat nutricional, la capacitat vital forçada a l'inici de la malaltia, si existeix o no deteriorament cognitiu o si hi ha o no expansió de C9. La presencia en el moment del diagnòstic, de deteriorament cognitiu en forma de demència frontotemporal s'associa a pitjor pronòstic, així com una pèrdua del 10% del pes habitual els 6 primers mesos des del diagnòstic o els 6 mesos previs al diagnòstic; i una capacitat vital forçada per sota del 70% comporta una pitjor evolució de la malaltia.

Per tant aquesta 'ràtio' ha d'ajudar: 1. a definir grups de pacients, que permeti estratificar millor als pacients, 2. Eina a tenir en compte a l'hora d'introduir pacients en assajos clínics

Però sempre serà una dada complementària i no definitiva, ja que sorgeixen constantment nous treballs que busquen marcadors robustos que es relacionin amb supervivència, com el recentment publicat del grup britànic: A clinical tool for predicting survival in ALS.

BIBLIOGRAFIA

1. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, et al. Analysis of survival and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:33–7.
2. Kimura F, Fujimura C, Ishida S, et al. Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS. Neurology 2006;66:265–7.
3. Gordon PH, Cheung YK. Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS. Neurology 2006;67:1314–15.
4. Kiernan MC, Talman P, Henderson RD, et al. Establishment of an Australian motor neurone disease registry. Med J Aust 2006;184:367–8.
5. Brooks B, Miller R, Swash M, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2000;1:293–9.
6. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, et al. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996–2000. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1258–61.
7. Talbot K. Clinical tool for predicting survival in ALS: do we need one? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016 Jul 4
8. Knibb JA, Keren N, Kulka A, Leigh PN, Martin S, Shaw CE, Tsuda M, Al-Chalabi A. A clinical tool for predicting survival in ALS.J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016 Jul 4.

Comentari sobre...

MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study

Multiple Sclerosis Journal 2016, Vol. 22(13) 1719–1731

Ayman Tourbah, Christine Lebrun-Frenay, Gilles Edan, Michel Clanet, Caroline Papeix, Sandra Vukusic, Jerome De Sèze, Marc Debouverie, Olivier Gout, Pierre Clavelou, Gilles Defer, David-Axel Laplaud, Thibault Moreau, Pierre Labauge, Bruno Brochet, Frédéric Sedel and Jean Pelletier; on behalf of the MS-SPI study group

Dr. Lluís Ramió i Torrentà

Cap de Servei de Neurologia ICS-IAS
Hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona i Hospital Santa Caterina de Salt
Unitat de Neuroimmunologia i Esclerosi Múltiple Territorial Girona
Grup de Neurodegeneració i Neuroinflamació (IDIBGI)
Facultat de Medicina (Universitat de Girona)

L'esclerosi múltiple és la principal causa de discapacitat neurològica en adults joves. Les formes remitent-recurrents tenen, afortunadament, diferents tractaments que han demostrat la seva eficàcia en diferents assajos clínics i que actualment s'utilitzen en la pràctica clínica diària. En canvi, no disposem de bones opcions terapèutiques per les formes progressives (tant primària com secundària) i en cap cas per les que són formes progressives no actives. En aquestes, existeix evidència que la discapacitat ve donada per desmielinització crònica i disfunció mitocondrial que provoca hipòxia i degeneració axonal secundària. Aquesta falta d'opcions terapèutiques per les persones afectades d'aquestes formes de la malaltia ha fet que actualment s'hagin creat diverses iniciatives, tant sanitàries, de recerca com socials, per trobar-hi solucions factibles (com l'aliança internacional Progressive MS Alliance) (1).

Recentment s'han donat a conèixer els primers resultats esperançadors amb ocrelizumab en esclerosi múltiple primària progressiva (2) i siponimod en esclerosi múltiple secundària progressiva (3), que mostren un retard en la progressió confirmada de la discapacitat del voltant del 20-25% en 2-3 anys. Aquests són els primers resultats positius en aquestes formes progressives d'esclerosi múltiple dels darrers 25 anys d'investigació amb diferents fàrmacs.

En aquest treball, publicat recentment per un grup francès, s'estudia l'efecte de dosis altes de biotina (300mg al dia) com a tractament de formes progressives no actives d'esclerosi múltiple. La biotina, que es troba en diferents aliments (cacauets, verdures de fulla verda, fetge), és un cofactor de quatre carboxilases essencials que s'expressen en neurones i oligodendròcits, i que actuen en la síntesi d'àcids grassos, la reparació de la mielina i la producció d'energia per les neurones, podent intervenir en la protecció de la degeneració axonal associada a la hipòxia.

En un estudi pilot obert previ amb 23 pacients el tractament amb biotina va reduir fins a un 22% la discapacitat mesurada per l'Expanded Disability Satus Scale (EDSS) en el 90% dels pacients tractats (4).

EN EL PUNT DE MIRA

En el present estudi es van randomitzar 154 pacients amb formes primària i secundària progressives no actives d'esclerosi múltiple a tractament amb 300mg/d de biotina o placebo (2:1) durant 12 mesos i posteriorment tots els pacients van rebre el tractament actiu durant 12 mesos més. Els pacients tenien una discapacitat moderada-alta (EDSS 4.5-7.0). L'objectiu primari fou la proporció de pacients amb milloria de la discapacitat al mes 9 confirmada al mes 12. La millora de la discapacitat fou definida com una reducció de ≥0,5 punts (en EDSS 6.0-7.0) o ≥1 punt (en EDSS 4.5-5.5) en l'EDSS o una reducció de ≥20% en el Timed 25-foot walk (TW25) comparat amb els valors basals. També es van avaluar altres paràmetres clínics, de qualitat de vida, de RM i de seguretat del fàrmac com a objectius secundaris.

El resultat de l'estudi fou que un 12,6% dels pacients tractats van aconseguir una reducció de la discapacitat mentre que cap pacient del grup placebo ho va fer (p=0,005). El tractament amb biotina també va reduir la progressió de la discapacitat mesurada amb l'EDSS i va millorar les puntuacions de les escales relacionades amb qualitat de vida comparat amb placebo. L'eficàcia es va mantenir durant el seguiment de l'estudi i el perfil de seguretat de la biotina fou similar al placebo sense efectes adversos diferenciats ni destacables. En un percentatge important de pacients que inicialment van rebre placebo i en els que va augmentar la seva discapacitat, aquesta fou frenada en la fase d'extensió de l'estudi quan van rebre tractament actiu amb biotina. Aquestes dades semblen indicar que el tractament precoç amb biotina en aquestes formes d'esclerosi múltiple pot ser rellevant. Una dada que caldrà investigar amb més profunditat en un futur, fou que en el grup tractat amb biotina es van identificar més noves lesions a la RM comparat amb el grup placebo (23,4% vs. 13% respectivament, p=0,36).

Els mateixos autors identifiquen una sèrie de limitacions en el seu estudi (curt seguiment dels pacients, reducció de la discapacitat limitada, algunes consideracions metodològiques) que cal tenir en compte.

Els resultats d'aquest treball de col·laboració ens obre una mica més l'esperança d'avançar en el coneixement i el tractament de les formes progressives d'esclerosi múltiple que han estat, i de fet encara estant, sense opcions terapèutiques eficaces reals. Encara que amb resultats modestos, la biotina podria ser un futur tractament per aquestes formes de la malaltia amb un mecanisme d'acció interessant que sembla actuar sobre la patogènia de la neurodegeneració i amb un bon perfil de seguretat. Tant aquest com d'altres fàrmacs que han començat a demostrar eficàcia en formes progressives d'esclerosi múltiple, han de confirmar les troballes inicials en assajos clínics fase III amb més persones afectades.

BIBLIOGRAFIA

1. International Progressive MS Alliance, www.progressivemsalliance.org
2. Montalban X, Hemmer B, Rammohan K, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis: Results of the Phase III double-blind, placebo-controlled ORATORIO study. Neurology 2016; 86: S49.001.
3. Kappos L, Bar-Or A, Cree B, et al. Efficacy and safety of siponimod in secondary progressive multiple sclerosis - Results of the placebo controlled, doubleblind, Phase III EXPAND study. In: Proceedings of the 32nd congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), London, 14–17 September 2016.
4. Sedel F, Papeix C, Bellanger A, et al. High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: A pilot study. Mult Scler Relat Disord 2015; 4: 159–169.

JORNADA BIENNAL

Dr. Francesc Purroy, Dr. Romà Massot, Dr. Xavier Ustrell

IV JORNADA D'ACTUALITZACIÓ EN EL DIAGNÒSTIC I TRACTAMENT DE LES MALALTIES MÉS PREVALENTS EN NEUROLOGIA

El passat dijous 6 d'octubre es va realitzar a Tarragona la IV Jornada d'Actualització en el diagnòstic i Tractament de les malalties més prevalents en Neurologia. L'esdeveniment va tenir lloc a la sala Eutyches del Palau de Congressos de Tarragona i va comptar amb una nodrida i variada assistència; fins a 248 inscrits, entre neuròlegs, metges de primària i urgències, rehabilitadors i neuropsicòlegs i inclús estudiants de medicina de la URV.

L'acte es va emmarcar amb el 50é aniversari de l'Hospital Joan XXIII de Tarragona i va acollir la presentació de la Fundació NOELIA (nens contra el dèficit de col·lagen VI).

La jornada va ser inaugurada per la Sra. Ana Santos Gorraiz, consellera delegada i coordinadora cap de l'Àrea d'atenció a la Persona de l'Ajuntament de Tarragona, pel Dr. Roger Pla gerent de l'Àrea Sanitaria del Camp de Tarragona i pel Dr. Albert Pons director de centre de l'Hospital Joan XXIII juntament amb el Dr. Francesc Purroy president de la SCN i pel Dr. Xavier Ustrell com a representant de l'organització local.

Es va començar amb l'apartat de demències on la Sra. Maria Pino, neuropsicòloga de la Xarxa Tecla de Tarragona va realitzar una actualització de l'estat actual del diagnòstic del deteriorament cognitiu. Es tracta d'un problema creixent amb l'envelliment de la població, dades de l'OMS calculen pel 2030 hi haurà fins a 76 milions d'afectats. Les diferents eines diagnòstiques ens permetran identificar la població de risc i els afectats en fases pre-clíniques per poder treballar en tractaments i teràpies preventives. Es van revisar les diferents eines diagnostiques neuropicològiques que ens permeten caracteritzar millor el grau i tipus d'afectació.

El Dr. Oscar Pardina, neuròleg de l'hospital de Vilafranca del Penedès, va fer una presentació sobre l'ús de psicofàrmacs. Diferents estudis i revisions mostren que més d'un 45% dels pacients amb demència reben psicofàrmacs, només un 30% dels quals estarien ben indicats, a destacar l'abús de sedants i ansiolítics. Es va revisar l'escassa evidencia disponible sobre l'eficàcia dels tractaments i es van donar les recomanacions generals pel maneig dels símptomes psicològics i conductuals on resulta clau identificar el símptoma problema, les mesures correctores no farmacològiques, i en cas de persistir el problema utilitzar fàrmacs a dosis baixes i amb un seguiment estret per retirar-los en cas de resposta inadequada.

El matí va continuar amb els trastorns del moviment. Va obrir el torn la Dra. Sònia Escalante de l'Hospital Verge de la Cinta de Tortosa parlant de la síndrome de cames neguitoses, ressaltant la importància de fer

un bon diagnòstic i de descartar altres entitats. En quan al tractament són molt importants les mesures higièniques i evitar fàrmacs agreujants, posteriorment si la intensitat i gravetat ho requereix, fer un bon ús racional dels agonistes dopaminèrgics per evitar el fenomen d'augmentació.

Tot seguit, Dr. Javier Pagonabarraga, de l'Hospital de Sant Pau de Barcelona, va fer una apassionada descripció de l'estat actual de la malaltia de Parkinson, com els diferents avenços i coneixement de la fisiopatologia ens permeten oferir tractaments més específics. Malauradament, la teràpia actual encara es fonamenta en la reposició de transmissors i no es disposa de cap fàrmac que modifiqui el procés patològic. La levodopa segueix sent la base del tractament, a destacar que dosis superiors a 5'6mg/kg/dia estan relacionades amb l'aparició de discinèsies. També es va comentar la rellevància dels símptomes no motors i com aquests seran determinants en el deteriorament cognitiu. La teràpia futura possiblement es centri en l'eliminació dels cossos de lewy amb anticossos monoclonals.

La Dra. Núria Solà de l'Hospital Clínic de Barcelona va obrir la segona part del matí parlant dels aspectes diagnòstics de l'Esclerosi Múltiple, malaltia que en aquests moments afecta a 91'2 persones per 100.000 habitants a Catalunya. Es va fer un ampli repàs, explicant la interrelació entre l'activació perifèrica i l'activació primària del SNC en la fisiopatologia de la malaltia i les diferents formes clíniques de la malaltia. Es important fer incís en el fet que tot i ser una malaltia inflamatòria hi ha neurodegeneració des de l'inici de la malaltia i que els tractaments precoços podran modificar el pronòstic de la malaltia.

La Dra. Alba Mañé de l'Hospital Joan XXIII de Tarragona va continuar amb una extensa revisió dels tractaments disponibles per l'Esclerosi Múltiple, tant els de primera línea ja coneguts com dels orals, i també dels tractaments de segona línea. Es va fer èmfasi en la seguretat dels tractaments i el risc d'infeccions; en la conveniència de fer un cribatge d'infeccions previ al tractament, de revisar les interaccions de qualsevol tractament afegit i d'estar alerta de possibles infeccions greus en els pacients amb fàrmacs immunosupressors.

Posteriorment es va continuar amb les malalties cerebrovasculars. El Dr. Francesc Purroy, de l'Hospital Arnau de Vilanova de Lleida va exposar l'estat actual del codi ictus i dels tractaments de reperfusió. El tractament fibrinolític continua sent la pedra angular del tractament agut de l'ictus juntament amb la Unitat

d'Ictus, però s'ha incorporat tractament endovascular en els casos greus amb oclusió vascular amb evidencies molt robustes. El repte actual és l'organització i disponibilitat del tractament endovascular perquè sigui accessible de manera igualitària per tota la població. En aquests moments la xarxa sanitària ja proporciona aquest tractament a tot el territori català a través dels centre terciaris ubicats a Barcelona i està previst realitzar un assaig clínic per determinar quin model pot ser més eficient. Caldrà valorar el model més convenient per garantir l'accessibilitat i l'equitat territorial.

A continuació el Dr. Xavier Ustrell de l'Hospital Joan XXIII de Tarragona va abordar el tema del diagnòstic de l'ictus criptogènic. La xerrada es va centrar en com ampliar l'estudi amb les eines disponibles; en la detecció de plaques complicades no detectades en estudis convencionals i en la importància de la monitorització perllongada per detectar la FA paroxística de baixa càrrega. Un procés diagnòstic més sistemàtic i ampliat permet detectar més causes i disminuir la proporció de pacients amb ictus criptogènic. Actualment hi ha assaigs clínics per avaluar l'eficàcia dels nous anticoagulants en el ictus criptogenic embòlic (ESUS).

Per la tarda la Dra. Natàlia Mas, de l'Hospital Sant Joan de Deu de Manresa, va parlar de la cefalea en l'àmbit ambulatori, criteris d'alarma i tractament de la cefalea crònica i de la migranya. Va recordar la importància de la cefalea doncs és la forma d'expressió de dolor més freqüent en els humans i causa important d'invalidesa amb el cost econòmic i social que comporta. Es molt important l'educació sanitària, identificar els desencadenants i adoptar mesures higièniques per evitar el fracàs del tractament terapèutic.

JORNADA BIENNAL

En l'apartat d'Epilèpsia, el Dr. Albert Molins de l'Hospital Josep Trueta de Girona va realitzar un acurat resum de l'epilèpsia de base immunològica i concretament de les de causa paraneoplàsica. És interessant recordar com pacients amb epilèpsies "atípiques" de llarga evolució, durant el seguiment, s'han detectat que eren de causa immunològica i gràcies a aquests nous diagnòstics s'ha pogut realitzar un tractament dirigit a la malaltia de base modificant clarament el pronòstic i qualitat de vida del pacient.

La Dra. Julia Miró de l'Hospital de Bellvitge va continuar amb el tema d'estatus i mímics. Va remarcar com amb la generalització del codi ictus cada vegada és més freqüent trobar-nos davant de "stroke mimicks" on la causa és la epilèpsia. Convé tenir un alt nivell de sospita i ser rigorosos en l'anamnèsi i especialment observadors en l'exploració per detectar dades suggestives de epilèpsia. La TAC perfusió i no cal dir el EEG, disponibles a urgències poden ser un gran suport en casos de sospita clínica.

La part final de les Jornades es va dedicar a les malalties neuromusculars. Inicialment el Dr. Vicens Pascual de l'hospital Joan XXIII va fer un detallat resum de l'evolució de la lesió de nervi perifèric i de les dades electromiogràfiques que es poden obtenir en cada moment evolutiu i de la seva utilitat diagnòstica i pronostica. Seguidament el Dr. Christian Homedes de l'hospital de Bellvitge va realitzar un detallada presentació de les Polineuropaties Hereditàries, caracteritzades per una degeneració del sistema nerviós perifèric determinada genèticament. La xerrada es va centrar en la malaltia de Charcot Marie Tooth, la neuropatia motora distal hereditària (dHMN) i en la neuropatia sensitiva i autonòmica hereditària (HSAN).

Per concloure les jornades es va presentar la Fundació NOELIA, nens contra la distròfia muscular per dèficit de col·lagen VI. La Sra. Noèlia Canela, presidenta de la fundació, infermera de l'Hospital Joan XXIII i mare d'un afectat va exposar les dificultats per afrontar la malaltia i per aconseguir el diagnòstic. Seguidament va explicar com han desenvolupat una fundació per aconseguir fonts de finançament amb els objectius d'assessorar famílies afectades, crear un registre nacional i per donar suport a la recerca, concretament al projecte de recerca del Dr. Carsten G. Bönneman del National Institut of Neurological Disorders and Stroke del NIH, "Development of Selective Mutation Silencing as a therapy for the collagen VI related Dystrophies".

Va cloure la jornada el Dr. Romà Massot, antic cap de servei de Neurologia de l'hospital Joan XXIII que també va ser president de la SCN , acompanyat de l'actual president, Dr. Francesc Purroy i del Dr. Xavier Ustrell com a organització local.

ARTICLE DE REVISIÓ

EL TRACTAMENT SISTÈMIC EN EL MANEIG DEL MENINGIOMA RECURRENT

Dra. Sarah Besora, Dr. Jordi Bruna

Unitat de Neuro-Oncologia, Hospital Universitari de Bellvitge-ICO L'Hospitalet-IDIBELL

ABSTRACT

El meningioma és el tumor cerebral primari més freqüent, representant el 35.5% de tots els tumors del sistema nerviós central. La majoria de meningiomes corresponen a meningiomes grau I de la Classificació de la OMS, associats a una llarga supervivència. No obstant, els meningiomes d'alt grau (grau II i III de la OMS, també coneguts com a atípics i anaplàsics respectivament) representen el 20-35% de tots els meningiomes, tenen un pitjor pronòstic i més risc de recurrència en comparació amb els benignes (grau I). El tractament estàndard dels meningiomes inclou la cirurgia i la radioteràpia. Ara bé, un subgrup de pacients presenta recurrències, tenint llavors opcions limitades de rescat quirúrgic o radioteràpic. El tractament sistèmic ha guanyat recentment interès en aquests pacients ja que el meningomes són tumors que no estan protegits per la barrera hematoencefàlica, tenen una abundant vascularització, i sobreexpressen una varietat de dianes terapèutiques com són els receptors de factors de creixement i angiogènics. En els últims anys ha augmentat la recerca bàsica i clínica enfocada a aquesta modalitat de tractament. Diferents fàrmacs, molts d'ells d'administració oral i amb un perfil d'efectes secundaris acceptable, han estat avaluats en diferents assajos, incloent quimioteràpia, immunoteràpia, tractaments hormonals i teràpies dirigides com anticossos anti-EGFR, anti-PDGFR o anti-VEGF. La present revisió actualitza l'evidencia d'eficàcia d'aquest abordatge terapèutic.

INTRODUCCIÓ

El meningioma és el tumor cerebral primari més freqüent, representant gairebé el 35,5% de tots els tumors primaris del sistema nerviós central (SNC). La seva incidència augmenta amb l'edat i són el doble de freqüents en dones[1].

S'originen a partir de cèl·lules aracnoidees meningotelials i pertanyen al grup de neoplàsies intracranials extraaxials. La majoria dels meningiomes (gairebé el 80%) és classifiquen com a grau I segons la classificació de la Organització Mundial de la Salut (OMS), i també són coneguts com a meningiomes benignes per la seva potencial curabilitat i el seu lent creixement. Per contra, els meningiomes d'alt grau, que inclouen el meningioma atípic (grau II de la OMS) i el meningioma anaplàsic (grau III de la OMS), representen aproximadament el 20-35% de tots els meningiomes i tenen un comportament més agressiu. La majoria dels meningiomes d'alt grau són de grau II, representant els de grau III aproximadament un 2% de tots els meningiomes[2]. En l'última actualització de la classificació de la OMS del 2016 (taula 1), la classificació i els graus dels meningiomes no ha patit revisions majors[3].

Els pacients amb meningiomes benignes presenten una llarg interval de supervivència lliure de progressió (PFS, progression-free survival) i una llarga supervivència global (OS, overall survival). Els meningiomes d'alt grau, els quals tenen un pic d'incidència més precoç i són una mica més freqüents en homes en comparació amb els benignes, tenen una pitjor PFS i OS. Els meningiomes atípics tenen un risc 7-8 cops més alt de recurrència i 2 cops més risc de mort als 3-5 anys en comparació dels benignes. Globalment, els meningiomes de grau II presenten unes ràtios de PFS i OS a 5 anys de 60 i 80%. Així mateix, les ràtios de PFS i OS a 5 anys en els grau III són del 30 i 40%, respectivament[4].

La radiació ionitzant i la predisposició genètica s'han descrit com a factors de risc per a desenvolupar meningiomes[5]. Alteracions genètiques, tal com la mutació del gen de la NF 2 (neurofibromatosis tipus 2) al cromosoma 22 i altres alteracions genètiques més complexes han estat associades amb els meningiomes. La complexitat de l'alteració genètica clarament augmenta amb el grau tumoral[6]. Els meningiomes radioinduïts, són amb més probabilitat que els meningiomes esporàdics, meningiomes d'alt grau.

Els meningiomes poden ser diagnosticats amb relativa fiabilitat mitjançant la ressonància magnètica (RM) i la tomografia computeritzada (TC). Solen ser tumors ben delimitats, solitaris, en contacte amb la duramare i presenten captació de contrast. La TAC és d'ajuda en aquests tumors per detectar calcificacions, hiperostosis de l'os adjacent i creixement intraossi del tumor, especialment en meningiomes de la base del crani. En la RM, típicament es caracteritzen per ser isointensos en T1, iso-hiperintensos en FLAIR i per la captació intensa i homogènia després de l'administració de gadolini. La destrucció òssia pot ser un indicador de meningioma atípic o maligne, mentre que la hiperostosis i la calcificació intratumoral s'ha vist associada als meningiomes benignes[7], tot i que no hi ha criteris radiològics definitius per a distingir els diferents graus de meningiomes. El diagnòstic diferencial dels meningiomes, inclou segons la localització, les metàstasis durals i els schwannomes vestibulars.

El tractament estàndard de primera elecció dels meningiomes és la cirurgia i/o la radioteràpia[8,9]. Al diagnòstic inicial, en els meningiomes petits i asimptomàtics cal fer observació, amb controls periòdics per RM. En termes generals, la cirurgia s'ha de considerar com a primera acció en aquells meningiomes grans amb efecte de massa o en aquells simptomàtics sempre que sigui tècnicament possible. Una possibilitat, en casos seleccionats, per millorar la seguretat del acte quirúrgic i la extensió de la resecció, es realitzar una angiografia i embolització del tumor abans de la cirurgia per a reduir així el seu tamany i facilitar el procediment.

El grau de resecció quirúrgica es valora mitjançant l'escala Simpson (taula 2). Aquesta escala valora conjuntament la extensió de la resecció tumoral, dural i extradural[10]. El grau de resecció quirúrgic és important perquè té un valor pronòstic i predictiu de recurrència. La resecció completa del tumor inclou les categories Simpson I-III, sent la I l'òptima.

La radioteràpia es recomana, posterior a la cirurgia, en tots els casos de meningiomes grau III[11] i en reseccions parcials en meningiomes grau II. Es més controvertit el seu paper després de reseccions totals en graus II, així com en reseccions incompletes en meningiomes grau I de gran mida[12].

Malgrat la cirurgia i la radioteràpia, alguns pacients presenten recurrències. Les recurrències són freqüents en meningiomes grau II/III, però també en alguns grau I. En les recurrències, la cirurgia i la radioteràpia es mantenen com els tractaments d'elecció quan aquestes són possibles[13, 14], i el tractament sistèmic es recomana únicament quan aquests dos abordatges no són factibles de realitzar de nou.

El tractament sistèmic en els meningiomes, ha guanyat recentment interès, perquè aquests tumors tenen certes característiques que els fan teòricament susceptibles a respondre a aquesta modalitat de tractaments: estan localitzat fora la barrera hematoencefàlica, tenen una abundant vascularització, i sobreexpressen una varietat de dianes terapèutiques com són els receptors de factors de creixement i angiogènics. En aquest sentit, estan desenvolupant-se diversos assajos i han estat ja avaluats diferents tractament sistèmics[15], que es descriuen al següent apartat. Encara que la majoria dels fàrmacs ja testats han presentat resultats desfavorables o no concloents, algun d'ells son recomanats com a teràpies de rescat per les guies de la National Comprehensive Cancer Network (USA).

Fruit del interès creixent en aquesta àrea de tractament, s'han proposat uns nous criteris per a homogeneïtzar la valoració de resposta pels meningiomes recurrents i refractaris: els criteris RANO (Response Assessment in Neuro-oncology)[16]. En síntesi, es recomana que per a considerar un abordatge sistèmic com d'interès, ja sigui per a us compassiu o per a desenvolupar el pertinent assaig fase 3, ha de demostrar que aporta una PFS a 6 mesos (PFS6) >50% en els pacients amb meningiomes recurrents de grau I, i >35% per als pacients amb meningiomes recurrents de grau II/III.

TERÀPIES SISTÈMIQUES

Varis tractaments sistèmics han estat estudiats en els meningiomes recurrents, sobretot en els últims anys[17]. Alguns dels estudis més importants estan resumits a la taula 3.

QUIMIOTERÀPIA

Les estratègies de tractament amb quimioteràpia amb fàrmacs citostàtics clàssics, s'han basat en tres abordatges diferents. En primer lloc, provant fàrmacs seleccionats mitjançant resultats d'estudis experimentals. En segon lloc, assumint que els meningiomes tenen similituds histopatològiques amb els sarcomes de teixits tous, s'han provat règims de quimioteràpia utilitzats en aquests tumors. Finalment, també s'han estudiat règims de

quimioteràpia empleats en el tractament dels gliomes. Desafortunadament, tots els agents antineoplàsics han presentat resultats molt limitats.

Règims amb ifosfamida i mesna[18], cisplatí i doxorrubicina[19] o ciclofosfamida, adriamicina i vincristina (CAV)[20], han estat avaluats en pacients amb meningiomes recurrents, tots ells amb resultats desfavorables.

La hidroxiurea (HU), un fàrmac antineoplàsic oral que ha demostrat una potent inhibició in vitro en meningiomes[21], va mostrar inicialment resultats prometedors (PFS6 del 100% amb respostes radiològiques fins al 50%)[22], tot i que aquest benefici no s'ha confirmat en altres estudis. Posteriors assajos fase II han mostrat un interval de PFS entre 13-77 mesos en pacients no tractats prèviament amb radioteràpia[23, 24, 25, 26, 27, 28], mentre que 2 estudis retrospectius en pacients prèviament tractats amb cirurgia i radioteràpia van mostrar una PFS mediana de 2 mesos, sense respostes radiològiques associades[29,30]. En un altre estudi, es va avaluar la combinació de HU i imatinib (inhibidor PDGF) en pacients amb meningiomes recurrents[31], presentant una PFS6 del 61.9%. Tot i que aquests resultats son modestos i no directament comparables, el tractament combinat de HU i imatinib sembla millor en quant a PFS i SG en comparació amb els estudis usant només HU. Un altre estudi en meningiomes recurrents refractaris al tractament local, els pacients van ser randomitzats a monoteràpia amb HU o HU més imatinib[32]. La PFS a 9 mesos va ser de 0% i de 75% en els grups de HU i HU més imatinib respectivament. Recentment, s'ha publicat un fase I/II combinant HU i verapamil, també en pacients amb meningiomes recurrents[33]. El racional de la combinació es basa en el bloqueig del creixement del meningioma a nivell in vitro i de potenciació del efecte de la HU, utilitzant antagonistes dels canals de calci[34]. No obstant, aquest estudi no ha demostrat diferencies en comparació amb altres estudis prèviament publicats amb només HU.

Altres fàrmacs citostàtics utilitzats en estudis fase II sense èxit han estat la temozolamida[35], que és el fàrmac usat com a primera línia en gliomes d'alt grau i l'irinotecà[36], que havia demostrat activitat contra els meningiomes en estudis preclínics.

La resistència dels meningiomes a la quimioteràpia, sent un tumor altament vascularitzat i estant localitzat fora de la barrera hematoencefàlica (BHE), no està ben compresa. S'ha observat una expressió heterogènia i elevada de proteïnes de la classe MDR (multidrug-resistence protein), associades a la resistència dels fàrmacs, que s'han suggerit com el principal factor per explicar aquest perfil de refractari a la quimioteràpia. Aquestes proteïnes s'expressen sobretot a l'endoteli i podrien conferir una penetració incompleta de l'agent quimioteràpic a través de la BHE[37].

IMMUNOTERAPIA

L'interferó-α (IFN-α), és un agent biològic eficaç en una varietat de neoplàsies donada la seva activitat antiproliferativa i antiangiogènica. Estudis preclínics han documentat que l'IFN-α inhibeix el creixement de cultius de línies cel·lulars humanes de meningiomes[38]. Amb aquest raonament, s'havien dut a terme petits estudis clínics amb IFN-α en pacients amb meningiomes recurrents, presentant llargs períodes d'estabilització. Ara bé, un fase II no va mostrar respostes radiològiques en pacients amb meningioma grau I recurrent[39]. La PFS mediana va ser de 7 mesos amb una PFS6 de 54%. En altra cohort de pacients amb meningioma d'alt grau recurrent tractats amb IFN-α tampoc van haver respostes radiològiques i la PFS mediana i la PFS6 van ser 12 setmanes i del 17% respectivament.

TERÀPIA HORMONAL

La major part dels meningiomes expressen receptors de progesterona (RP), en major freqüència en meningiomes de grau I (gairebé el 80%) i la seva freqüència disminueix a l'augmentar el grau histològic. Diferents teràpies hormonals han estat avaluades com a tractament dels meningiomes, mostrant una eficàcia molt limitada.

La mifepristona és un inhibidor competitiu del receptor de progesterona administrat via oral. Estudis inicials fase II amb mifepristona van mostrar resultats prometedors[40,41,42] mentre que un estudi randomitzat fase III en pacients amb meningioma recurrent, majoritàriament graus I, no va mostrar diferencies en quant a PFS ni OS entre els grups placebo i mifepristona[43]. Per tant, malgrat la presencia de receptors de progesterona a la majoria de meningiomes, el tractament amb mifepristona no ha aconseguit un bon control de la malaltia.

La somatostatina (SST) és un neuropèptid que juga un paper important en diverses vies del càncer, tals com la inhibició de l'angiogènesis i la invasió tumoral i la inducció de l'apoptosi[44]. Aproximadament el

90% dels meningiomes expressen receptors de SST, especialment el subtipus sst2A. Degut a la vida mitja curta de la SST, s'han desenvolupat anàlegs de la somatostatina, com ara l'octeotrida.

Des de el 2007, hi ha resultats anecdòtics de milloria clínica amb l'ús d'octeotrida en pacients amb meningiomes, però sense millores radiològiques. Tres estudis fase II amb octreotrida en pacients amb meningioma recurrents han mostrat resultats contradictoris en quant a respostes radiològiques amb una PFS6 que varia entre 33-44% [45, 46, 47].

Més recentment, s'ha publicat un estudi fase II en pacients amb meningioma recurrent amb un nou anàleg de la SST, amb un major espectre i major afinitat pels receptors de SST, el pasireotida LAR. Encara que no s'han observat respostes radiològiques, la PFS6 fou de 50% pels meningiomes de grau I i de 17% pels de grau II/III[48].

Donat que la majoria de meningiomes expressen receptors de somatostatina, l'ús de radiofàrmacs dirigits com 90Y-DOTATOC ([90Y-DOTAO, Tyr3]-estretida) o 177Lu-DOTATOC ([177-DOTAO, Tyr3]-octreotate) han estat utilitzats en petites series en pacients amb meningiomes que expressen receptors de somatostatina[49]. L'evidència disponible és anecdótica, i alguns estudis fase II estan en marxa.

TERAPIES DIRIGIDES

Les teràpies dirigides són fàrmacs que bloquegen algunes de les vies de senyalització cel·lular implicades en la transformació neoplàsica a l'interferir amb molècules específiques que són necessàries per a la carcinogènesis. En contrast amb l'extensa investigació sobre gliomes, poc es coneix sobre la biologia dels meningiomes. Els estudis preclínics han identificat expressions aberrants en molècules crítiques de senyalització cel·lular en el meningioma, pel que diferents estudis amb teràpies dirigides s'han dut a terme en pacients amb meningioma recurrents[50].

Inhibidors EGFR

Més del 60% dels meningiomes expressen EGFR (epidermal growth factor receptor), factor de creixement important en la carcinogènesi. En un estudi fase II en pacients amb meningiomes recurrents tractats amb inhibidors EGFR, erlotinib o gefitinib, no van observar respostes radiològiques. La PFS mediana i la PFS6 va ser de 10 setmanes i 28% respectivament[51]. Per tant, ni gefitinib ni erlotinib s'han mostrat eficaços en el tractament de meningiomes recurrents.

Inhibidors PDGFR

PDGF (platelet-derived growth factor) contribueix a la proliferació cel·lular en els meningiomes. La administració de un anticòs anti-PDGF-bB inhibeix la proliferació cel·lular dels meningiomes in vitro[52]. La majoria de meningiomes presenten expressió augmentada de PDGF i de PDGF-receptor (PDGFR), sent major en meningiomes d'alt grau[53]. Un inhibidor de PDGFR, imatinib, ha estat avaluat en un assaig fase II sense mostrar respostes radiològiques. La PFS6 i la PFS mediana, independentment del grau de malignitat del meningioma, van ser 29% i 2 mesos, respectivament[54]. Altres estudis de imatinib combinat amb HU s'han exposat prèviament. Tot i la bona tolerància a imatinib, l'eficàcia dels fàrmacs anti-PDGFR en els meningiomes recurrents és limitada.

Inhibidors VEGF

Els meningiomes són tumors altament vascularitzats, en els quals l'aport sanguini prové predominantment de vasos meningis. L'angiogènesi és un procés crític pel creixement dels tumors sòlids, per tant l'inhibició d'aquesta via és un enfocament potencialment interessant en el tractament dels meningiomes. Tant el VEGF (vascular endothelial growth factor) com el VEGFR (VEGF-receptor) estan expressats en meningiomes i la seva expressió augmenta en funció del grau tumoral[55]. La via VEGF està associada amb neoangiogènesi, creixement tumoral i el desenvolupament d'edema peritumoral.

L'eficàcia de bevacizumab, un anticòs monoclonal inhibidor de VEGF, ha estat reportada en diferents casos i en series retrospectives de pacients amb meningiomes recurrents. En dos estudis es van incloure pacients amb NF2[56, 57]. Un estudi retrospectiu en pacients en meningiomes recurrents d'alt grau tractats amb bevacizumab va mostrar una PFS de 6.5 mesos i una PFS6 de 44%. Tanmateix, no es van observar respostes radiològiques, tot i que en 2 pacients van aconseguir una resposta minor. El tractament amb bevacizumab va ser relativament ben tolerat tot i que 3 pacients (20%) van patir una hemorràgia intratumoral. Aquests resultats suggereixen que el bevacizumab pot tenir un efecte terapèutic en els pacients amb meningiomes recurrents d'alt grau[58]. Un altre estudi, on els pacients rebien tractament amb bevacizumab en monoteràpia o en combinació amb temozolamida o etopòsid va mostrar resultats prometedors (PFS

mediana de 17.9 mesos, PFS6 de 85.7%), però cal tenir en compte les limitacions de l'estudi, ja que va ser retrospectiu[59].

Un altre assaig fase II va avaluar l'eficàcia de la combinació de everolimus i bevacizumab en el tractament de meningiomes recurrents, mostrant similar PFS que els previs estudis amb bevacizumab[60]. Finalment, un anàlisis retrospectiu de 34 pacients tractats amb diferents teràpies sistèmiques, el tractament amb bevacizumab va ser el que va mostrar un efecte inhibitori més pronunciat sobre el creixement tumoral, així com sobre l'edema peritumoral[61].

Sunitinib i Valatinib, els quals inhibeixen múltiples receptors tirosin quinasa com VEGF i PDGFR, han demostrat efecte citostàtic i efectes anti-migració in vitro en meningioma.

L'eficàcia de sunitinib va ser avaluada en un estudi fase II amb pacients amb meningioma grau II/III refractaris[62]. La PFS6 va ser de 42% i la PFS mediana de 1.4 mesos quan els tumors no expressaven VEGFR2, pel contrari, quan sí s'identificava expressió la PFS mediana fou de 6.4 mesos. Per tant, VEGFR2 podria ser un marcador predictiu de resposta de sunitinib. Valatinib també va ser avaluat en un assaig fase II en pacients amb meningiomes recurrents[63]. La PFS6 va ser de 37.5% en tots el grup. L'activitat determinada per PFS6 suggereix que les teràpies que inhibeixen la via PDGF/VEGF mereixen més investigació.

CONCLUSIONS

La teràpia sistèmica es considera en aquells pacients amb meningiomes recurrents de qualsevol grau, en els quals la cirurgia, la radioteràpia o la radiocirurgia ja no són factibles. Una gran varietat de fàrmacs han estat utilitzats. Tanmateix, la interpretació dels resultats disponibles està limitada donat diferents factors: el petit nombre de pacients, l'anàlisi retrospectiu de la majoria d'estudis, la heterogeneïtat de pacients inclosos (diferents tractaments previs i diferents histologies), la manca de grup control i la falta de criteris de resposta estandaritzats.

Hidroxiurea , temozolamida, irinotecà, IFN-α, sandostatin LAR, pasireotida LAR, imatinib, erlotinib i gefitinib han estat avaluats mitjançant estudis retrospectius i fase II en pacients amb meningiomes grau I recurrents. La mifepristona no mostra avantatge davant placebo en un fase 3. La PFS6 en aquests estudis està entre el 0-67%, i la OS mediana oscil·la entre 7-13 mesos. Cap d'aquests fàrmacs han mostrat una activitat clínicament rellevant com per recomanar el seu ús de forma rutinària.

Pel que fa a meningiomes recurrents grau II/III de la OMS, diferents estudis retrospectius i petits estudis fase II han avaluat un ampli rang de fàrmacs, incloent hidroxiurea, CAV, IFN-α, acetat de megestrol, acetat de progesterona, estretida, sandostatin LAR, estretida LAR, imatinib, erlotinib, gefitinib, valatinib, sunitinib i bevacizumab. La PFS6 oscil·la entre 0-64% i la OS mediana és de 6-33 mesos. Els resultats més prometedors s'han reportat amb bevacizumab, valatinib i sunitinib, tots ells amb propietats antiangiogèniques.

Per tant, la farmacoteràpia en els meningiomes no té un benefici clar. Tot i que diferents estudis han proporcionat en els últims anys una comprensió millor de les característiques moleculars dels meningiomes i tot i que la recerca de teràpies sistèmiques ha augmentat de manera considerable, fa falta encara més recerca bàsica i clínica per cercar les opcions de tractament sistèmic més efectives per aquells pacients amb meningiomes recurrents. Les potencials noves teràpies sistèmiques inclouen inhibidors de l'angiogènesi, petites molècules inhibitòries de diferents vies de senyalització, immunoteràpia i una nova quimioteràpia, la trabectedina (taula 4). Diferents estudis fase II i fase III estan en marxa.

TAULA 1

Graus i tipus histològics dels meningiomes segon la classificació OMS 2016.

Grau I (benigne)	• Baix índex mitòtic, menys de 4 per 10 camps d'alta potencia • No invasió cerebral • Nou subtipus	• Meningotelial • Fibroblàstic • Transicional • Psammomatos • Secretor • Limfoplasmocític • Metaplàsic • Microcístic • Angiomatós
Grau II (atípic)	• Índex mitòtic 4-19 per 10 camps d'alta potencia • O invasió cerebral • O 3 d'aquestes 5: necrosis espontània, nuclèol prominent, alta cel·lularitat, cèl·lules petites, creixement en forma de fulla	• Atípic • Cèl·lules clares • Coroideu
Grau III (anaplàsic)	• Índex mitòtic >20 per 10 camps d'alta potencia • O histologies específiques: meningioma papil·lar o rhabdoide	• Anaplàsic • Rhabdoide • Papil·lar

TAULA 2

Graus de resecció segons la escala de Simpson.

GRAU DE SIMPSON	AMPLITUD DE LA RESECCIÓ	RECURRÈNCIA ALS 10 ANYS
Grau I	Resecció completa incloent la resecció de l'os adjacent i duramare relacionada	9 %
Grau II	Resecció completa més coagulació de la inserció dural	19 %
Grau III	Resecció completa sense resecció de la duramare adjacent i sense coagulació	29 %
Grau IV	Resecció subtotal	40 %

TAULA 3

Resum dels principals estudis en pacients amb meningioma recurrent prèviament tractats amb cirurgia i radioteràpia.

Autor, any de publicació	Número de pacients (n)	Millor resposta radiològica (%)	PFS6 (6 monts progression-free survival) (%)	Temps fins progressió (mediana, mesos)
QUIMIOTERÀPIA				
Hidroxiurea				
Chamberlain 2011 [29]	60	Malaltia estable: 35 %	10 %	4 mesos
Chamberlain 2012 [30]	35	Malaltia estable: 43 %	II/III: 3%	II/III: 2 mesos
Reardon 2012 (Imatinib + HU) [31]	21	Malaltia estable: 67 %	Tots: 61.9 % I: 87.5 % II/III: 46.2 %	I-II/III: 7 mesos I: 13.9 mesos II/III: 5.3 mesos
Karsy 2016 (Verapamil + HU) [33]	7	Malaltia estable: 29 %	85 %	8 mesos
Irinotecà				
Chamberlain 2006 [36]	16	Malaltia estable: 81 %	6 %	5 mesos
TERÀPIA HORMONAL				
Mifepristona				
Ji 2015 [43]	80 mifepristona 84 placebo	Resposta parcial: 1 % Malaltia estable: 52 %	-	Mifepristona: 10 mesos Placebo: 11 mesos
Anàlegs somatostatina				
Chamberlain 2007 (Somatostatina) [45]	16	Resposta: 31 % Malaltia estable: 31 %	44 %	5 mesos
Johnson 2011 (Octreotida) [46]	meningioma: 11 hemangio-pericitoma: 1	Malaltia estable: 75 %	-	17 setmanes
Simo 2014 (Octreotida) [47]	9	Resposta: 33.3 %	II/III: 44.4 %	II/III: 4.23 mesos
Norden 2015 (Pasireotida) [48]	28	Malaltia estable: 81 % (grau I), 67 % (grau II/III)	Tots: 32 % I: 50 % II/III: 17 %	Tots: 18 setmanes I: 26 setmanes II/III: 15 setmanes
Gerster-Gilliéron 2015 (90YDOTATOC)[49]	15	Malaltia estable: 86.7 %	44 %	5 mesos
IMMUNOTERÀPIA				
IFN-α				
Chamberlain 2008 [39]	35	Malaltia estable: 74 %	I: 54 %	I: 7 mesos

TAULA CONTINUA A LA PÀGINA SEGÜENT

Autor, any de publicació	Número de pacients (n)	Millor resposta radiològica (%)	PFS6 (6 monts progression-free survival) (%)	Temps fins progressió (mediana, mesos)
TERÀPIES DIRIGIDES				
Erlotinib / gefitinib (EGFR)				
Norden 2010 [51]	25	-	Tots: 28 % I: 25 % II/III: 29 %	Tots: 10 setmanes I: 9 setmanes II/III: 16 setmanes
Imatinib (PDGFR)				
Wen 2009 [54]	23	Malaltia estable: 47 %	Tots: 29.4 % I: 45 % II/III: 0 %	Tots: 2 mesos I: 3 mesos II/III: 2 mesos
Bevacizumab (VEGF)				
Nayak 2012 [58]	15	Malaltia estable: 87 %	II/III: 43.8 %	II/III: 6.5 mesos
Lou 2012 (BVZ + QT) [59]	14	Resposta parcial: 13 % Malaltia estable: 74 %	Tots: 85.7 % I: 80 % II/III: 87.5 %	Tots: 17.9 mesos I: 12.2 mesos II/III: 15.8 mesos
Shik 2016 [60]	18	Malaltia estable: 88 %	69 %	22 mesos
Sunitinib (VEGF, PDGF, c-KIT, FLT, CSF, RET)				
Kaley 2015 [62]	36	Resposta: 6 % (II) Malaltia estable: 71 % (20 grau II, 5 grau III)	II/III: 42 %	II/III: 5.2 mesos
Valatinib (VEGFR1-3)				
Raizer 2014 [63]	meningioma: 24 hemangiopericitoma: 1	Malaltia estable: 68.2 %	Tots: 37.5 % II: 64.3 % III: 37.5 %	Tots: 3.6 mesos II: 7.6 mesos III: 3.6 mesos

Abreviatures: HU: hidroxiurea; I/II/III: graus I, II o III de la classificació de la Organització Mundial de la Salut; BVZ: bevacizumab; QT: quimioteràpia; EGFR: epidermal growth factor receptor; PDFG: Platelet-derived growth factor; PDGFR: Platelet-derived growth factor receptor; VEGF: vascular endothelial growth factor; VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor

TAULA 4

Noves teràpies dirigides per a futurs assajos.

POTENCIALS AGENTS	DIANA MOLECULAR/BIOMARCADOR
Inhibidor AKT	Mutació AKT1 (p.Glu17Lys)
Inhibidor hedgehog	Mutació SMO (p.Trp535Leu)
Inhibidor FAK	Pèrdua NF2/merlin
Inhibidors tipus “checkpoints”	PD-1/PD-L1
Trabectedina	DNA, macròfags associats al tumor, angiogènesis

BIBLIOGRAFIA

1. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009. Neuro Oncol 2012; 14 (Suppl 5): v1–v49.
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al (eds). World Health Organization classification of tumours of the central nervous system. 4th ed. IARC, Lyon, 2007.
3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta neuropathologica. 2016; 131(6): 803-20
4. Rogers L, Gilbert M, Vogelbaum MA. Intracranial meningiomas of atypical (WHO grade II) histology. J Neurooncol 2010; 99: 393–405.
5. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. Lancet Neurol 2006; 5: 1045–54.
6. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. J Neurooncol 2010; 99: 307–14.
7. Saloner D, Uzelac A, Hetts S, Martin A, ,DillonW. Modern meningioma imaging techniques. Journal of neuro-oncology. 2010; 99(3):333-40.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#cns
9. Goldbrunner R, MInniti G, Preusser M, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):e383-91.
10. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. 1957. J Neurol Neurosurg Psychiatry 20:22–39.
11. Rosenberg LA, Prayson RA, Lee J, et al. Long-term experience with World Health Organization grade III (malignant) meningiomas at a single institution. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009; 74(2):427-32.
12. Soyuer S, Chang EL, Selek U, et al. Radiotherapy after surgery for benign cerebral meningioma. Radiother. Oncol. 2004; 71(1):85-90.
13. Sughrue ME, Sanai N, Shangari G, et al. Outcome and survival following primary and repeat surgery for World Health Organization Grade III meningiomas. J Neurosurg 2010; 113: 202–9.
14. Kano H, Takahashi JA, Katsuki T, et al. Stereotactic radiosurgery for atypical and anaplastic meningiomas. J Neurooncol 2007; 84: 41–7.
15. Wen PY, Quant E, Drappatz J, et al. Medical therapies for meningiomas. J Neurooncol 2010; 99: 365–78.
16. Kaley T, Barani I, Chamberlain M, et al. Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review. Neuro-Oncol.16(6), 829–840 (2014).
17. Le Rhun E, Taillibert S, Chamberlain MC. Systemic therapy for recurrent meningioma. Expert Rev Neurother. 2016 Aug; 16(8):889-901
18. Kyritsis AP. Chemotherapy for meningiomas. J Neurooncol 1996; 29: 269–72.
19. Stewart DJ, Dahrouge S, Wee M, et al. Intraarterial cisplatin plus intravenous doxorubicin for inoperable recurrent meningiomas.J Neurooncol 1995; 24: 189–94.
20. Chamberlain MC. Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas. J Neurosurg 1996; 84: 733–6.
21. Rosenfeld A, Kletzel M, Duerst R, et al. A phase II prospective study of sequential myeloablative chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue for the treatment of selected high risk and recurrent central nervous system tumors. J Neurooncol 2010; 97:247–55.
22. Schrell UM, Rittig MG, Anders M, et al. Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas II. Decrease in the size of meningiomas in patients treated with hydroxyurea. J Neurosurg 1997; 86: 840–4.
23. Newton HB, Scott SR, Volpi C. Hydroxyurea chemotherapy for meningiomas: enlarged cohort with extended follow-up. J Neurosurg 2004; 18: 495–9.
24. Mason WP, Gentili F, Abrey LF, et al. Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma. J Neurosurg 2002; 97: 341–6.

25. Rosenthal M, Ashley D, Cher L. Treatment of high risk or recurrent meningiomas with hydroxyurea. J Clin Neurosci 2002; 9: 156–8.
26. Hahn BM, Schrell UM, Sauer R, et al. Prolonged oral hydroxyurea and concurrent 3D-conformal radiation in patients with progressive or recurrent meningioma: results of a pilot study. J Neurooncol 2005; 74: 157–65.
27. Loven D, Hardoff R, Sever ZB, et al. Nonresectable slow-growing meningiomas treated by hydroxyurea. J Neurooncol 2004; 67: 221–6.
28. Kim M, Yu D, Jung Y, et al. Long-term follow-up result of hydroxyurea chemotherapy for recurrent meningiomas. J Korean Neurosurg Soc. 2012; 52: 517–22.
29. Chamberlain MC, Johnston SK. Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory meningioma: a retrospective case series. J Neurooncology 2011; 104: 765–71.
30. Chamberlain MC. Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory highgrade meningioma. J Neurooncol 2012; 107: 315–21.
31. Reardon DA, Norden AD, Desjardins A, et al. Phase II study of Gleevec plus hydroxyurea (HU) in adults with progressive or recurrent meningioma. J Neurooncol 2012; 106: 409–15.
32. Mazza E, Brandes A, Zanon S, et al. Hydroxyurea with or without imatinib in the treatment of recurrent or progressive meningiomas: a randomized phase II trial by Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). Cancer Chemother. Pharmacol. 2016. 77(1), 115–120.
33. Karsy M, Hoang N, Barth T,et al. Combined Hydroxyurea and Verapamil in the Clinical Treatment of Refractory Meningioma: Human and Orthotopic Xenograft Studies. World Neurosurg. 2016 Feb;86:210-9
34. Ragel BT, Couldwell WT, Wurster RD, et al. Chronic suppressive therapy with calcium channel antagonists for refractory meningiomas. Neurosurg Focus 2007; 23: E10.
35. Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S. Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma. Neurology. 2004. 62(7), 1210–1212.
36. Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S. Salvage chemotherapy with CPT-11 for recurrent meningioma. J. Neurooncol. 2006. 78(3), 271–276.
37. Andersson U, Malmer B, Bergenheim AT, et al. Heterogeneity in the expression of markers for drug resistance in brain tumors. Clin Neuropathol 2004; 23: 21–7.
38. Koper JW, Zwarthoff EC, Hagemeijer A, et al. Inhibition of the growth of cultured human meningioma cells by recombinant interferon-alpha. Eur J Cancer 1991; 27: 416–9.
39. Chamberlain MC, Glantz MJ. Interferon-alpha for recurrent World Health Organization grade 1 intracranial meningiomas. Cancer. 2008. 113(8), 2146–2151.
40. Haak HR, de Keizer RJ, Hagenouw-Taal JC, et al. Successful mifepristone treatment of recurrent, inoperable meningioma. Lancet . 1990; 336: 124–5.
41. Grunberg SM, Weiss MH, Spitz IM, et al. Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogesterone agent mifepristone. J Neurosurg. 1991; 74: 861–6.
42. Lamberts SW, Tanghe HL, Avezaat CJ, et al. Mifepristone (RU 486) treatment of meningiomas. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55: 486–90.
43. Ji Y, Rankin C, Grunberg S, et al. Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogestin Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma: SWOG S9005. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2015. 33(34), 4093–4098.
44. Pyronnet S, Bousquet C, Najib S, et al. Antitumor effects of somatostatin. Mol Cell Endocrinol 2008; 286: 230–7.
45. Chamberlain MC, Glantz MJ, Fadul CE. Recurrent meningioma: salvage therapy with long-acting somatostatin analogue. Neurology 2007; 69: 969–73.
46. Johnson DR, Kimmel DW, Burch PA, et al. Phase II study of subcutaneous octreotide in adults with recurrent or progressive meningioma and meningeal hemangiopericytoma. Neuro Oncol 2011; 13: 530-5.
47. Simó M, Argyriou AA, Macià M, et al. Recurrent high-grade meningioma: a phase II trial with somatostatin analogue therapy. Cancer Chemother. Pharmacol. 2014. 73(5), 919– 923.
48. Norden AD, Ligon KL, Hammond SN, et al. Phase II study of monthly pasireotide LAR (SOM230C) for recurrent or progressive meningioma. Neurology. 2015. 84(3), 280–286.

BIBLIOGRAFIA

49. Gerster-Gillieron K, Forrer F, Maecke H, et al. 90Y-DOTATOC as a therapeutic option for complex recurrent or progressive meningiomas. J Nucl med. 2015; 5(11):1748-51.
50. Simon M, Boström JP, Hartmann C. Molecular genetics of meningiomas: from basic research to potential clinical applications. Neurosurgery 2007; 60: 787–98.
51. Norden AD, Raizer JJ, Abrey LE, et al. Phase II trials of erlotinib or gefitinib in patients with recurrent meningioma. J. Neurooncol. 2010. 96(2), 211–217.
52. Johnson MD, Woodard A, Kim P, Frexes-Steed M. Evidence for mitogen-associated protein kinase activation and transduction of mitogenic signals by platelet-derived growth factor in human meningioma cells. J. Neurosurg. 2001. 94(2), 293–300.
53. Yang SY, Xu GM. Expression of PDGF and its receptor as well as their relationship to proliferating activity and apoptosis of meningiomas in human meningiomas. J Clin Neurosci 2001; 8: 49–53.
54. Wen PY, Yung WKA, Lamborn KR, et al. Phase II study of imatinib mesylate for recurrent meningiomas (North American Brain Tumor Consortium study 01-08). Neuro-Oncol. 2009. 11(6), 853–860.
55. Lamszus K, Lengler U, Schmidt NO, et al. Vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor/scatter factor, basic fibroblast growth factor, and placenta growth factor in human meningiomas and their relation to angiogenesis and malignancy. Neurosurgery 2000; 46: 938–47.
56. Nunes FP, Merker VL, Jennings D, et al. Bevacizumab treatment for meningiomas in NF2: a retrospective analysis of 15 patients. PloS One. 2013. 8(3), e59941.
57. Alanin MC, Klausen C, Caye-Thomasen P, et al. Effect of bevacizumab on intracranial meningiomas in patients with neurofibromatosis type 2 - a retrospective case series. Int. J. Neurosci. 2015. 1–5.
58. Nayak L, Iwamoto FM, Rudnick JD, et al. Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab. J Neurooncol 2012; 109: 187–93.
59. Lou E, Sumrall AL, Turner S, et al. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. J Neurooncol 2012; 109: 63–70.
60. Shik KC, Chowdhary S, Rosenblatt P et al. A phase II trial of bevacizumab and everolimus as treatment for patients with refractory, progressive intracranial meningioma. J Neurooncol. 2016 Sep;129(2):281-8.
61. Furtner J, Schöpf V, Seystahl K, et al. Kinetics of tumor size and peritumoral brain edema before, during, and after systemic therapy in recurrent WHO grade II or III meningioma. Neuro-Oncol. 2015.
62. Kaley TJ, Wen P, Schiff D, et al. Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. Neuro-Oncol. 2015. 17(1), 116–121.
63. Raizer JJ, Grimm SA, Rademaker A, et al. A phase II trial of PTK787/ZK 222584 in recurrent or progressive radiation and surgery refractory meningiomas. J. Neurooncol. 2014. 117(1), 93–101.

GRUPS DE RECERCA EN ICTUS

LA MARATÓ DE TV3 - 2016

ICTUS I LESIONS MEDUL·LARS I CEREBRALS TRAUMÀTIQUES

GRUP D'ESTUDI

HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA, LLEIDA

El grup de Neurociències Clíniques de l'Institut de recerca biomèdica de Lleida és multidisciplinari. Hi tenen cabuda Neuròlegs, biòlegs, personal d'infermeria, bioquímics, neuropsicòlegs i radiòlegs. Va néixer al 2008 amb l'objectiu de centrar la seva recerca en la malaltia cerebrovascular. Des del seu naixement ha 3 beques FIS de forma consecutiva i una beca fundació de TV3. Inicialment, va centrar la seva recerca en l'ictus transitori. Concretament, en trobar predictors independents de recurrència precoç en pacients amb un atac isquèmic transitori (AIT). Així va aconseguir demostrar que els pacients amb estenosi carotídia, però també els que tenen una estenosi intracranial, són els que pateixen un major risc de recurrència precoç. D'altra banda, els patrons de lesió en ressonància també hi juguen un paper important. El grup ha definit diferents patrons que també es relacionen amb l'etiologia. Així el patró fragmentat en un territori vascular s'associa a ateromatosi d'aquell territori i en pitjor evolució. Paral·lelament, el grup ha desenvolupat el projecte multicèntric PROMAPA que ha permès identificar variables purament clíniques associades a mal pronòstic com el dèficit motor i el fet de patir episodis múltiples, independentment de l'etiologia. El treball en la isquèmia cerebral transitòria ha culminat amb el desenvolupament d'un metanàlisi que demostra

com qualsevol estratègia que ofereixi una atenció urgent (clínica AIT o no) del pacient amb AIT que inclogui com a mínim neuroimatge i estudi vascular es tradueix amb una disminució significativa del risc de recurrència als 90 dies de seguiment. Fins ara, els metanàlisis publicats al 2007 i 2008 parlaven d'un risc de recurrència als 90 dies de 8,7% i de5,2% als 7 dies i 3,1 % als 2 dies. Amb una atenció urgent parlem de 3,1% als 90 dies, 2,1% als 7 dies i 1,3% als 2 dies.

Gràcies a la concessió d'una beca Marató, el grup ha pogut aplicar la metabolòmica en la recerca de nous biomarcadors relacionats amb pronòstic, etiologia i presència de lesions isquèmiques agudes en Rm. Així sembla ser que les molècules relacionades amb les Lisofosfatildilcolines s'associen a etiologia ateromatosa, major risc de recurrència precoç i presència/volum de lesió isquèmica aguda.

En els darrers anys, el grup ha desenvolupat un model animal d'ictus, AIT i tolerància isquèmica mitjançant l'oclusió mecànica de l'artèria cerebral mitja. En aquest model s'ha aplicat la metabolòmica per a trobar biomarcadors relacionats amb el temps des de l'oclusió i amb el diangòstic d'AIT. En el proper any esperem tenir dades sobre el model de tolerància isquèmica i en el desenvolupament de tolerància isquèmica en humans (estudi ESTOICA). També hem posat a punt un model de tolerància post-isquèmica remota però encara no tenim resultats rellevants.

En el darrer any hem ficat èmfasi en l'evolució dels pacients grans o molt grans amb ictus isquèmic i en les alteracions cognitives i afectives dels pacients amb ictus minor o AIT.

Publicacions

1. Vena AB, Cambray S, Molina-Seguin J, et al. Clinical Evolution of Elderly Adults with Ischemic Stroke. Journal of the American Geriatrics Society 2016;64:2167-70.
2. Purroy F, Cambray S, Mauri-Capdevila G, et al. Metabolomics Predicts Neuroimaging Characteristics of Transient Ischemic Attack Patients. EBioMedicine 2016;S2352-3964:30514-X.
3. Jove M, Mauri-Capdevila G, Suarez I, et al. Metabolomics predicts stroke recurrence after transient ischemic attack. Neurology 2015;84:36-45.
4. Purroy F, Jimenez Caballero PE, Gorospe A, et al. How predictors and patterns of stroke recurrence after a TIA differ during the first year of follow-up. Journal of neurology 2014;261:1614-21.
5. Purroy F, Suarez-Luis I, Mauri-Capdevila G, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide level determined at different times identifies transient ischaemic attack patients with atrial fibrillation. European journal of neurology 2014;21:679-83.
6. Purroy F, Jimenez-Caballero PE, Mauri-Capdevila G, et al. Predictive value of brain and vascular imaging including intracranial vessels in transient ischaemic attack patients: external validation of the ABCD3-I score. European journal of neurology 2013;20:1088-93.
7. Purroy F, Jimenez Caballero PE, Gorospe A, et al. Recurrent transient ischaemic attack and early risk of stroke: data from the PROMAPA study. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2013;84:596-603.
8. Purroy F, Jimenez Caballero PE, Gorospe A, et al. Prediction of early stroke recurrence in transient ischemic attack patients from the PROMAPA study: a comparison of prognostic risk scores. Cerebrovascular diseases 2012;33:182-9.
9. Purroy F, Begue R, Gil MI, et al. Patterns of diffusion-weighted magnetic resonance imaging associated with etiology improve the accuracy of prognosis after transient ischaemic attack. European journal of neurology 2011;18:121-8.
10. Purroy F, Begue R, Quilez A, et al. The California, ABCD, and unified ABCD2 risk scores and the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging in TIA patients. Stroke; a journal of cerebral circulation 2009;40:2229-32.

GRUPS DE RECERCA EN ICTUS

GRUP D'ESTUDI

HOSPITAL DE BELLVITGE, L'HOSPITALET

PROJECTES INVESTIGACIÓ

Valorar biomarcadors en la fase aguda de l´ictus que ens puguin determinar amb precocitat el dany final i el resultat dels tractaments administrats.

Les línies d'investigació actuals tractem la fase aguda en diferents estudis y software de tècniques de perfusió per valorar teixit viable. Diferents dispositius de tractament endovascular ofereixen diferents avantatges en diferents escenaris el trobar el dispositiu que s'ajusta a cada tipus de trombosis aguda es un dels postres estudis. En prevenció tractem determinar sobre l´ictus criptogènic o d'etiologia indeterminada noves variables predoctores de recurrència. En quant a la rehabilitació es força interessant l'estudi de vies d'alteració de llenguatge i estudis de ressonància funcional per tal d'establir circuits de recuperació del llenguatge després d'un ictus. Noves estratègies d'estimulació cognitiva en pacients amb un ictus intenten disminuir els dèficits residuals e incrementar la capacitat de recuperació dels ictus. Una tasca important es valorar correctament les seqüeles cognitives en un pacient amb ictus i com millorar amb estratègies com la musicoteràpia.

Publicacions

1. Pere Cardona, Helena Quesada, Blanca Lara, Núria Cayuela, Francisco Rubio, Montserrat Balletbó. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis.Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, Cardona P et al. HERMES Collaborators. JAMA. 2016 Sep 27;316(12):1279-88.
2. Novel word acquisition in aphasia: Facing the word-referent ambiguity of natural language learning contexts.Peñaloza C, Mirman D, Tuomiranta L, Benetello A, Heikius IM, Järvinen S, Majos MC, Cardona P, Juncadella M, Laine M, Martin N, Rodríguez-Fornells A.. Cortex. 2016 Jun;79:14-31.
3. Access to Endovascular Treatment in Remote Areas: Analysis of the Reperfusion Treatment Registry of Catalonia. Pérez de la Ossa N, Abilleira S, Dorado L, Urra X, Ribó M, Cardona P, Giralt E, Martí-Fàbregas J, Purroy F, Serena J, Cánovas D, Garcés M, Krupinski J, Pellisé A, Saura J, Molina C, Dávalos A, Gallofré M; Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium. Stroke. 2016 May;47(5):1381-4.
4. Association Between Time to Reperfusion and Outcome Is Primarily Driven by the Time From Imaging to Reperfusion. Ribo M, Molina CA, Cobo E, Cerdà N, Tomasello A, Quesada H, De Miquel MA, Millan M, Castaño C, Urra X, Sanroman L, Dàvalos A, Jovin T; REVASCAT Trial Investigators.. Stroke. 2016 Apr;47(4):999-1004
5. Mechanical Thrombectomy in and Outside the REVASCAT Trial: Insights From a Concurrent Population-Based Stroke Registry. Urra X, Abilleira S, Dorado L, Ribó M, Cardona P, Millán M, Chamorro A, Molina C, Cobo E, Dávalos A, Jovin TG, Gallofré M; Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium.. Stroke. 2015 Dec;46(12):3437-42
6. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke.. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A; REVASCAT Trial Investigators.. N Engl J Med. 2015 Jun 11;372(24):2296-306.
7. Ischaemic stroke in patients treated with oral anticoagulants. Cano LM, Cardona P, Quesada H, Lara B, Rubio F. Neurologia. 2016 Jul-Aug;31(6):395-400.
8. Applicability of the SPAN-100 index in a prospective and contemporary cohort of patients treated with intravenous rtPA in Catalonia. Abilleira S1, Ribera A2, Quesada H3, Rubiera M4, Castellanos M5, Vargas M6, Gomis M7, Krupinski J8, Delgado-Mederos R9, Gómez-Choco M10, Giralt-Steinhauer E11, Garcia MC12, Pellisé A13, Purroy F14, Garcés M15, Gallofré M16; en nombre del Consorcio Catalán de Código Ictus y Reperfusión. Neurologia. 2016 Nov - Dec;31(9):592-598

GRUPS DE RECERCA EN ICTUS

Cap de grup: Àngel Chamorro Membres de l'equip actual: Sergio Amaro, Elisabet González, Carlos Laredo, Laura Llull, Víctor Obach, Arturo Renú, Salvatore Rudilosso, Francisca Ruiz, Xabier Urra, Martha Vargas, Yashu Zhao

GRUP D'ESTUDI

Hospital Clínic de Barcelona

Unitat Funcional de Patologia Vascular Cerebral
Grup d'Isquèmia cerebral: Estudis Clínics i Experimentals. IDIBAPS

OBJECTIUS ESTRATÈGICS

Estudi de la patologia cerebrovascular des del punt de vista clínic i bàsic, amb especial èmfasi en la inflamació i la resposta immune, i l'estrès oxidatiu, així com en l'ús de tècniques de neuroimatge i la identificació de nous tractaments.

Grans línies d'investigació

La inflamació i la immunitat en l'accident cerebrovascular

- Mecanismes immunològics implicats en la progressió de l'ictus isquèmic i en l'aparició de complicacions infeccioses. Estudi de la resposta immune inflamatòria i innates en l'accident cerebrovascular. Aspectes genètics de la resposta immune. Els estudis de la via de les lectines.
- Estudi d'antígens derivats del cervell en els òrgans limfoides secundaris i la seva implicació en el dany cerebral després de l'accident cerebrovascular
- La rellevància de la resposta immune adaptativa en pronòstics de l'accident cerebrovascular

Neuroimatge multimodal en Stroke

- Neuroimatge en la isquèmia cerebral: aplicació

de la ressonància magnètica (RM), TAC o imatges òptiques per a la monitorització no invasiva in vivo en relació a paràmetres anatòmics i funcionals del dany cerebral - incloent la resposta immune.

Neuroprotecció

- Identificació de nous tractaments antioxidants en l'accident cerebrovascular. Els estudis preclínics dels efectes protectors d'aquests tractaments i dels mecanismes implicats. Disseny i realització d'un estudi de fase III que implica l'administració d'àcid úric en pacients amb ictus tractats amb trombectomía mecànica.
- L'ús de tractaments de rescat intra-arterials amb rtPA en pacients prèviament tractats amb rtPA intravenós i seleccionats per tècniques d'imatge multimodal.
- Noves estratègies per a millorar l'eficàcia de la trombectomía mecànica.

Assaigs clínics

- Combinació de la trombòlisi amb antioxidants (àcid úric).
- Teràpia intra-arterial de rescat en pacients tractats amb trombectomía mecànica

Publicacions

1. Amaro S, Laredo C, Renú A, Llull L, Rudilosso S, Obach V, Urra X, Planas AM,Chamorro Á; URICO-ICTUS Investigators.. Uric Acid Therapy Prevents Early Ischemic Stroke Progression: A Tertiary Analysis of the URICO-ICTUS Trial (Efficacy Study of Combined Treatment With Uric Acid and r-tPA in Acute Ischemic Stroke). Stroke.2016 Nov;47(11):2874-2876.
2. Urra X, Laredo C, Zhao Y, Amaro S, Rudilosso S, Renú A, Prats-Galino A, Planas AM, Oleaga L, Chamorro Á. Neuroanatomical correlates of stroke-associated infection and stroke-induced immunodepression. Brain Behav Immun. 2016 Oct 11. pii: S0889-1591(16)30466-4.
3. Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke:targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation.Lancet Neurol. 2016 Jul;15(8):869-81.
4. Renú A, Laredo C, Tudela R, Urra X, Lopez-Rueda A, Llull L, Oleaga L, Amaro S,Chamorro Á. Brain hemorrhage after endovascular reperfusion therapy of ischemic stroke: a threshold-finding whole-brain perfusion CT study. J Cereb Blood Flow Metab. 2015 Dec 7. pii: 0271678X15621704.
5. Llull L, Laredo C, Renú A, Pérez B, Vila E, Obach V, Urra X, Planas A, Amaro S, Chamorro Á. Uric Acid Therapy Improves Clinical Outcome in Women With Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2015 Aug;46(8):2162-7.
6. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E,Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M,Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A;REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med. 2015 Jun 11;372(24):2296-306.
7. Amaro S, Llull L, Renú A, Laredo C, Perez B, Vila E, Torres F, Planas AM, Chamorro Á. Uric acid improves glucose-driven oxidative stress in human ischemic stroke. Ann Neurol. 2015 May;77(5):775-83. doi: 10.1002/ana.24378.
8. Renú A, Amaro S, Laredo C, Román LS, Llull L, Lopez A, Urra X, Blasco J, Oleaga L, Chamorro Á. Relevance of blood-brain barrier disruption after endovascular treatment of ischemic stroke: dual-energy computed tomographic study. Stroke. 2015 Mar;46(3):673-9.
9. Chamorro A, Amaro S, Castellanos M, Segura T, Arenillas J, Martí-Fábregas J, Gállego J, Krupinski J, Gomis M, Cánovas D, Carné X, Deulofeu R, Román LS, Oleaga L, Torres F, Planas AM; URICO-ICTUS Investigators.. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial. Lancet Neurol. 2014 May;13(5):453-60.
10. Chamorro Á, Meisel A, Planas AM, Urra X, van de Beek D, Veltkamp R. The immunology of acute stroke. Nat Rev Neurol. 2012 Jun 5;8(7):401-10.

GRUPS DE RECERCA EN ICTUS

GRUP D'ESTUDI

Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

Dins de la Secció de Malalties Vasculars Cerebrals que forma part del Departament de Neurociències de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol s'estan duent a terme diferents línies de recerca, de les quals podem destacar.

En l'àmbit pre-hospitalari, es treballa en la millora continua del codi ictus i formació als professionals del SEM. Identificació de pacients amb oclusió de gran vas a nivell pre-hospitalari. Disseny i implementació de l'escala RACE al protocol de codi ictus de Catalunya i exportació a altres territoris. Millora de la capacitat predictiva de l'escala RACE afegint altres variables prehospitalàries. Establiment de sistemes de telemedicina prehospitalària per a la selecció de pacients candidats a tractament endovascular. Assaig clínic per determinar els circuits de transport prehospitalaris més efectius en pacients amb sospita d'oclusió de gran vas (RACECAT).

En prevenció primària i epidemiologia s'està duent a terme una segona fase del projecte ASIA (arterioesclerosi intracranial asimptomàtica), amb una nova avaluació clínica, de recurrències, neurosonològica i del estat cognitiu.

GRUPS DE RECERCA EN ICTUS

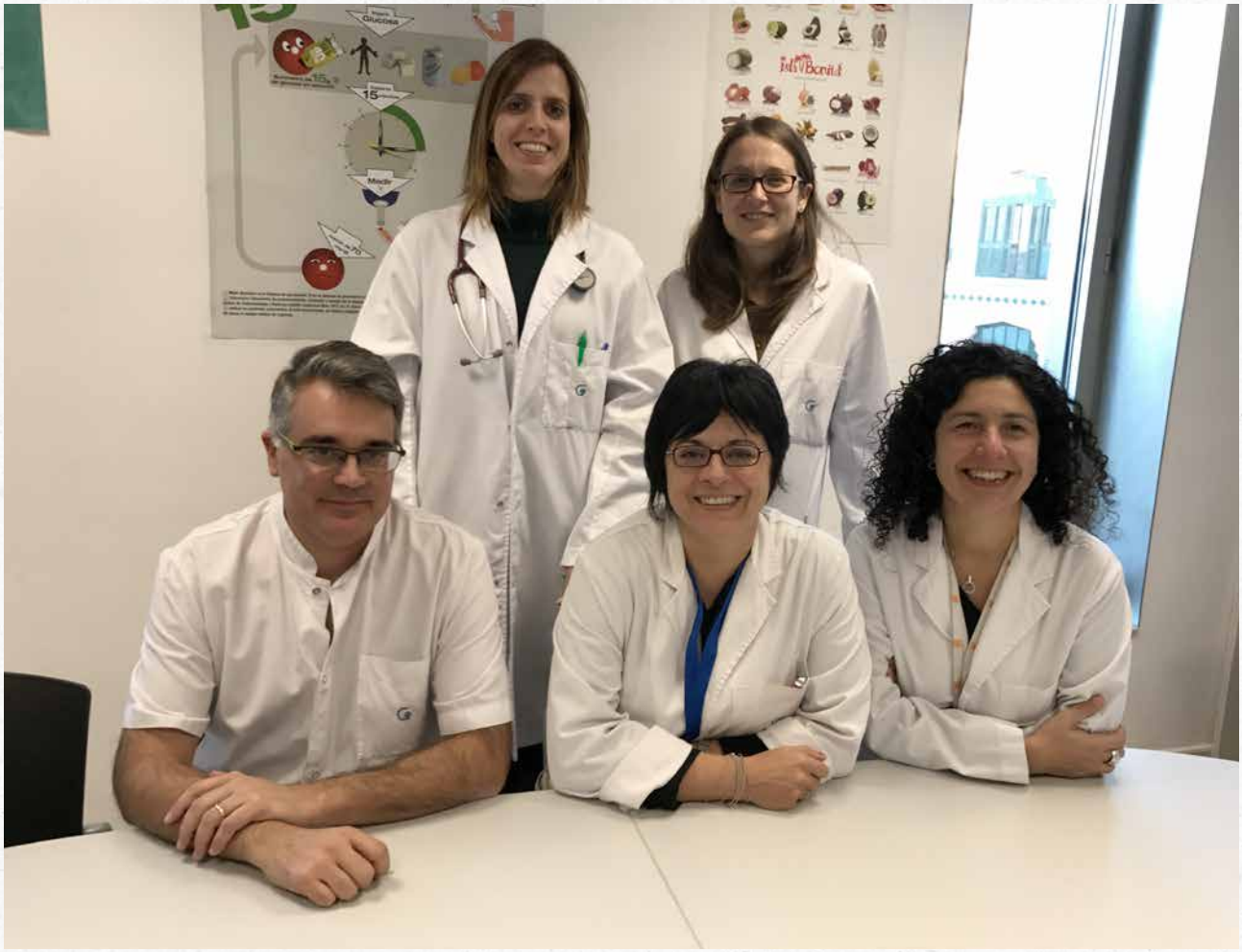
Pel que fa a la imatge hi han dos projectes en marxa; el Crypticas: estudi de la paret arterial mitjançant ressonància magnètica (RM) de alta resolució en la ateromatosi intracranial simptomàtica i asimptomàtica i estudi de la ateromatosi intracranial oculta en ictus de etiologia criptogènica. I el FURIAS que implica la identificació de signes radiològics pronòstics en pacients candidats a tractament endovascular en ressonància magnètica de alt camp. Avaluació dels canvis dinàmics en la neuroimatge abans i desprès del tractament endovascular i estudi del increment o reversibilitat de les lesions basals. Estudi dels patrons de permeabilitat vascular i la seva associació amb creixement del infart, transformació hemorràgica i edema. Determinar el paper del sistema venós en l' ictus isquèmic agut.

Dins del paradigma de la selecció per imatge de pacients candidats a tractament endovascular s'iniciarà el IMAGECAT; estudiar la factibilitat i utilitat de la RM multimodal en front del TC multimodal en la selecció d'aquests pacients, comparant indicadors de temps (porta-imatge i porta-punció femoral), taxa de pacients seleccionats i paràmetres d'eficàcia i seguretat.

També s'està desenvolupant l'estudi IOMIS, que implica monitorització de potencials evocats sensitius en les trombectomies mecàniques dels ictus de territori anterior (ACM).

En l´àmbit de la patologia de petit vas cerebral (MVCPV), s'engegarà un projecte per l'avaluació de la càrrega de beta-amiloide, utilitzant PET d'amiloide en els principals tipus de malaltia de petit vas adquirida. L'objectiu serà buscar marcadors d'imatge en la RM que correlacionin amb el PET d'amiloide capaços de diferenciar entre la MVCPV lipohialinòtica i la microateromatosa, valorant també els patrons en la Angiopatia amiloide cerebral.

GRUPS DE RECERCA EN ICTUS



GRUP D'ESTUDI

Hospital General de Granollers

La unidad de Neurología del Hospital General de Granollers cuenta con seis neurólogos expertos en diferentes áreas de especialización como las cefaleas, enfermedades neurodegenerativas, trastornos del movimiento, epilepsia, enfermedades neuromusculares y enfermedades cerebrovasculares. Es el servicio de referencia neurológica para toda la comarca del Valles Oriental, con una población aproximada de 450.000 habitantes. Dispone de Hospital de Día, Unidad de Ictus, planta de hospitalización general y consultas externas. Atiende cada año unos 250 pacientes en la Unidad de Ictus y unos 200 códigos ictus en urgencias, administrando terapias de recanalización con trombolisis endovenosa a unos 60 pacientes cada año.

Actualmente la investigación está centrada en las enfermedades Neurodegenerativas, la disfagia y la patología vascular cerebral.

Dentro de las enfermedades degenerativas, las principales líneas de investigación son los marcadores en líquido cefelorraquídeo en pacientes con deterioro cognitivo leve, así como programas de rehabilitación cognitiva con la utilización de TICs.

GRUPS DE RECERCA EN ICTUS

Respecto a las enfermedades cerebrovasculares las principales líneas se centran en la regeneración neuronal mediante tratamiento con neurotransmisores, tratamiento de recanalización en la fase aguda de la isquemia cerebral y estudios de Holter prolongado de un mes y marcadores de cáncer oculto en los pacientes con isquemia cerebral de origen indeterminado.

Publicacions

1. Cocho D , Gendre J , Boltes A, Espinosa J, Ricciardi A , Pons J , Jimenez M , Otermin P . Predictors of occult cancer in acute ischemic stroke patients. J of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2015 Jun;24(6):1324-8.
2. Oriol Grau-Rivera, Ellen Gelpi, Carlos Nos et al. Clinicopathological correlations and concomitant pathologies in rapidly progressive dementia: A Brain bank Series. Neurodegener Dis 2015;15:350-360
3. D Cocho. J Monell, G Planells, AC Ricciardi, J Pons, A Bolts, J Espinosa, M Ayats, N Garcia, P Otermin. Rapid Diagnosis and treatment of TIA results in low rates of stroke, myocardial infartion and vascular death. Neurología 2016:31(1)18-23.

GRUPS DE RECERCA EN ICTUS

GRUP D'ESTUDI

Institut Guttmann, Badalona

L'Institut Guttmann és un centre (associat a la UAB) dedicat a la rehabilitació de pacients amb una afectació d'origen neurològic. El tractament rehabilitador de l'ictus en la seva fase aguda i subaguda ocupa gran part dels esforços terapèutics dels professionals que treballen en la institució, especialment en els pacients joves amb ictus de gran complexitat o amb important discapacitat.

Al seu torn, la institució desenvolupa i ha desenvolupat diferents projectes de investigació destinats a millorar el coneixement dels diferents eixos de la discapacitat associada a l'ictus, així com en el desenvolupament d'eines per millorar la neurorehabilitació. Exemples de aquestes eines tecnològiques son els sistemes de Brain Computer Interface en malalts amb mínima resposta o per l'entrenament de l'extremitat superior, l'ús de la Realitat Virtual per recrear entorns ecològics, monitorització de les activitats de la vida diària amb dispositius wereables i la monitorització a través del sistema Eye Trackers de la atenció en la heminegligència. Una altra línia de recerca està en relació a l'estimulació cerebral no-invasiva en la millora de símptomes com la afàsia, la mobilitat de la extremitat superior o el dolor. També cal destacar el desenvolupament i millora de un sistema informatitzat per al tractament de les alteracions cognitives del dany cerebral adquirit (GNPT®).

GRUPS DE RECERCA EN ICTUS

Equip de recerca cerebrovascular. IIBB-CSIC, IDIBAPS.
(d'esquerra a dreta, de dalt a baix) Anna M. Planas (gran), Francesc Miró, Angélica Salas, Nuria Garcia, Amaia Otxoa, Carles Justicia, Mattia Gallizioli, Jordi Pedragosa, Alba Hernández Roger Cugota, Valérie Petegnief

GRUP D'ESTUDI

Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona (IIBB)

Equip de recerca cerebrovascular

Departament d'Isquèmia Cerebral i Neurodegeneració

Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), IDIBAPS

Estudiem la patologia vascular cerebral en models experimentals i col·laborem amb els neuròlegs vasculars de l'Hospital Clínic en l'estudi de pacients, amb els següents objectius:

1) Paper de la immunitat en l'ictus: (IP: Anna Planas). Volem esbrinar les conseqüències de les respostes immunològiques desencadenades per l'ictus per identificar noves dianes d'intervenció terapèutica. Estudiem la comunicació entre el cervell i el sistema immune amb la hipòtesi que determinats tractaments immunomoduladors seran beneficiosos en l'ictus.

1.a Rol dels macròfags perivasculars i les cèl·lules dendrítiques com a cèl·lules immunovigilants i presentadores d'antigen. **1.b** Paper de la micròglia i dels diferents tipus de leucòcits infiltrants en l'evolució de la lesió. **1.c** L'activació del complement per la via de les lectines com a possible diana terapèutica. **1.d** Potencial efecte beneficiós de tractaments immunomoduladors (e.g. Fingolimod, i agonistes específics del receptor S1P1)

2) Estudis de recuperació funcional: (IP: Carles Justícia). Per estudiar la recuperació funcional en fases cròniques es porten a terme estudis dinàmics del flux sanguini cerebral amb tecnologia làser (en col·laboració amb l'ICFO) i ressonància magnètica en models experimentals d'oclusió arterial aguda i d'hipoperfusió cerebral crònica per estudiar la demència vascular. S'estudia l'impacte de tractaments neuroregeneradors (e.g. ambient enriquit, cèl·lules mare)

GRUPS DE RECERCA EN ICTUS

Publicacions

1. Brait VH, Tarrasón G, Gavaldà A, Godessart N, Planas AM. Selective Sphingosine 1-Phosphate Receptor 1 Agonist Is Protective Against Ischemia/Reperfusion in Mice. Stroke. 2016 Dec;47(12):3053-3056. PubMed PMID: 27827329.
2. Miró-Mur F, Urra X, Gallizioli M, Chamorro A, Planas AM. Antigen Presentation After Stroke. Neurotherapeutics. 2016 Oct;13(4):719-728. Review. PubMed PMID: 27514673; PubMed Central PMCID: PMC5081119.
3. Ludewig P, Gallizioli M, Urra X, Behr S, Brait VH, Gelderblom M, Magnus T, Planas AM. Dendritic cells in brain diseases. Biochim Biophys Acta. 2016 Mar;1862(3):352-67. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.11.003. PubMed PMID: 26569432.
4. Miró-Mur F, Pérez-de-Puig I, Ferrer-Ferrer M, Urra X, Justicia C, Chamorro A, Planas AM. Immature monocytes recruited to the ischemic mouse brain differentiate into macrophages with features of alternative activation. Brain Behav Immun. 2016m Mar;53:18-33. doi: 10.1016/j.bbi.2015.08.010. PubMed PMID: 26275369.
5. Llovera G, Hofmann K, Roth S, Salas-Pérdomo A, Ferrer-Ferrer M, Perego C, Zanier ER, Mamrak U, Rex A, Party H, Agin V, Fauchon C, Orset C, Haelewyn B, De Simoni MG, Dirnagl U, Grittner U, Planas AM, Plesnila N, Vivien D, Liesz A. Results of a preclinical randomized controlled multicenter trial (pRCT): Anti-CD49d treatment for acute brain ischemia. Sci Transl Med. 2015 Aug 5;7(299):299ra121. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa9853. PubMed PMID: 26246166.
6. Perez-de-Puig I, Miró-Mur F, Ferrer-Ferrer M, Gelpi E, Pedragosa J, Justicia C, Urra X, Chamorro A, Planas AM. Neutrophil recruitment to the brain in mouse and human ischemic stroke. Acta Neuropathol. 2015 Feb;129(2):239-57. doi: 10.1007/s00401-014-1381-0. PubMed PMID: 25548073.
7. de la Rosa X, Cervera A, Kristoffersen AK, Valdés CP, Varma HM, Justicia C, Durduran T, Chamorro Á, Planas AM. Mannose-binding lectin promotes local microvascular thrombosis after transient brain ischemia in mice. Stroke. 2014 May;45(5):1453-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004111. PubMed PMID: 24676774.
8. Pérez-de Puig I, Miró F, Salas-Perdomo A, Bonfill-Teixidor E, Ferrer-Ferrer M, Márquez-Kisinousky L, Planas AM. IL-10 deficiency exacerbates the brain inflammatory response to permanent ischemia without preventing resolution of the lesion. J Cereb Blood Flow Metab. 2013 Dec;33(12):1955-66. doi:10.1038/jcbfm.2013.155. PubMed PMID: 24022622; PubMed Central PMCID: PMC3851905.
9. de la Rosa X, Santalucía T, Fortin PY, Purroy J, Calvo M, Salas-Perdomo A, Justicia C, Couillaud F, Planas AM. In vivo imaging of induction of heat-shock mprotein-70 gene expression with fluorescence reflectance imaging and intravital confocal microscopy following brain ischaemia in reporter mice. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Feb;40(3):426-38. doi: 10.1007/s00259-012-2277-7. PubMed PMID: 23135322.
10. Planas AM, Gómez-Choco M, Urra X, Gorina R, Caballero M, Chamorro Á. Brain-derived antigens in lymphoid tissue of patients with acute stroke. J Immunol. 2012 Mar 1;188(5):2156-63. doi: 10.4049/jimmunol.1102289. PubMed PMID: 22287710.

GRUPS DE RECERCA EN ICTUS

GRUP D'ESTUDI

Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona

El grup d'Investigació en Patologia Cerebrovascular de l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta és un grup multidisciplinar format per neuròlegs, infermers, radiòlegs i personal de laboratori que compta amb més de 15 anys d'experiència investigadora en l`àrea de les malalties cerebrovasculars, reconegut com a grup de recerca emergent per la Generalitat de Catalunya (2014 SGR 1198).

Principals línies de recerca:

1. Investigació clínica i experimental sobre la capacitat predictiva de biomarcadors en el pronòstic funcional de pacients amb ictus isquèmic i hemorràgic, així com sobre l'aparició de transformació hemorràgica (TH) de la lesió isquèmica i en la resposta recanalitzadora en pacients que reben tractament fibrinolític amb rt-PA.
2. Investigació clínica sobre predictors radiològics de l'evolució de la isquèmia i l'hemorràgia cerebral.
3. Investigació clínica ultrasonogràfica centrada en l'epidemiologia del foramen oval permeable, la possibilitat de recurrència ictal associada del mateix i la resposta a la teràpia farmacològica preventiva actual.
4. Investigació clínica i experimental de marcadors de placa d'ateroma vulnerable en la identificació de grups de risc de pacients amb malaltia aterotrombòtica.
5. Investigació bàsica sobre els mecanismes moleculars relacionats amb la isquèmia cerebral i la TH de la lesió isquèmica en models experimentals in vivo i in vitro.

Principals fites aconseguides

1. S'ha posat apunt un model animal de TH associat al tractament trombolític (rt-PA) (García-Yébenes I et al. Stroke 2011;42:196-203) i s'ha determinat la capacitat predictiva de diferents marcadors moleculars relacionats amb la disrupció de la barrera hematoencefàlica (BHE) en l'aparició de TH en aquest model (articles en preparació).

2. Hem determinat la capacitat predictiva de noves variables radiològiques en el pronòstic funcional de pacients amb ictus isquèmic (Puig J et al. ANR.Am J Neuroradiol 2011;32:857-863; Puig J et al. AJNR. Am J Neuroradiol 2012;33:90-96; Puig J et al. Stroke 44:2016-2018) i hem participat en l'estudi que valida la importància de l'"spot sign" en l'angio-TC com a factor predictor més important en el creixement de l'hematoma cerebral (Demchuk AM et al. Lancet Neurol 2012;11:307-314; Huynh TJ et al. Stroke 2013;44:972-977).

3. Hem contribuït a demostrar el benefici del tractament endovascular en els pacients amb ictus isquèmic agut (Pérez de la Ossa N et al. Stroke. 2016;47(5):1381-4; Jovin TG et al. N Engl J Med. 2015;372(24):2296-306; Millan M et al. Cerebrovasc Dis. 2014;37(2):134-40).

4. S'ha comunicat la capacitat predictiva de nous marcadors moleculars en el pronòstic funcional (R-Rodríguez-González R et al. Thromb and Haemost 2011;105:421-429) i l'eficàcia del tractament fibrinolític (Fernández-Cadenas I et al. Stroke 2012;43:2659-2565; Rodríguez-Yáñez M et al. BMC Neurology 2013;13:62) en pacients tractats amb r-tPA.

5. En col·laboració amb altres grups, hem confirmat en els nostres pacients la capacitat predictiva dels nivells elevats de glutamat en el deteriorament neurològic de l'ictus isquèmic i hem descrit una nova diana terapèutica per la disminució del dany excitotòxic en la isquèmia cerebral (Campos F et al. Clin Sci (Lond) 2011:121:11-17; Campos F et al. J Cereb Blood Flow Metab 2011;31:1387-1393).

6. Hem contribuït al major coneixement en el significat etiològic del foramen oval permeable en pacients amb ictus isquèmic (Thaler DE et al. Int J Stroke 2013;8:612-619; Kent DM et al; Neurology 2013:81:649-625; Wessler B et al. Circ Cardiovasc Imaging 2014;8(1):125-31).

7. Hem contribuït al coneixement sobre els factors biològics associats a la progressió i pronòstic de l'aterosclerosi extracraneal (Serena J et al. BMC Neurol. 2015;15:28; Serena J et al. Neurologia 2013;28(7):435-42).

8. Hem descrit un polimorfisme relacionat amb l'aparició de TH en pacients amb ictus isquèmic agut (Mallolas J et al. Neuromolecular Med. 2014;16(4):856-61).

9. Hem posat apunt un model in vitro per a l'estudi de teràpies protectores de la BHE en el tractament amb rt-PA de l'ictus isquèmic (article en preparació) i hem identificat i caracteritzat miRNAs i noves proteïnes implicades en la fisiopatologia de la isquèmia cerebral (Camós S et al. Neuroscience 2014;269:112-30; Gubern C et al. Neuroscience 2014;268:48-65; Camós S et al. Neuromolecular Med. 2014;16(2):332-49; Gubern C et al. FEBS J 2013;280 (23):6233-46).

10. Hem contribuït a la realització i publicació de varis assajos clínics en pacients amb estenosis carotídia (King A et al. Stroke 2011;42(10):2819-24; ACES Investigators Neurology 2011;77(8):751-8) i amb neuroprotectors i teràpies preventives en pacients amb isquèmia o hemorràgia cerebral amb resultats aplicables a la pràctica clínica habitual (Benavente OR et al. N Eng J Med 2012;367:817-825; Dávalos A et al. Lancet 2012;380:349-357; White CL et al. Am J Hypert 2013;26:1114-1122).

11. Els protocols assistencials del grup han estat editats i són de referència en altres comunitats.

GRUPS DE RECERCA EN ICTUS

GRUP D'ESTUDI

Hospital del Mar, Barcelona

El grup de recerca Neurovascular del Servei de Neurologia del IMIM-Hospital del Mar (Grup Neuvas), és un grup clínic implicat en la recerca en patologia vascular cerebral. Neuvas ha format part de la "Red Heracles" (RECTICs, Instituto Carlos III) i actualment està integrat a la "Red de Investigación Cardiovascular" (RIC). Neuvas està acreditat per l'AGAUR com a grup de recerca consolidat. La nostra recerca te com a base el registre BASICMAR que conté dades exhaustives de tots els pacients amb ictus atesos a l'hospital del Mar des de l'any 2005 (més de 6.800 pacients en l'actualitat). Paral·lelament es disposa d'una extensa seroteca i genoteca amb unes 5000 mostres.

Les dues grans línies de recerca de Neuvas són:

1. Recerca clínica i biomarcadors en l'ictus: Epidemiologia, historia natural, factors de risc vascular. biomarcadors, dieta e ictus, neurosonologia i neuroimatge.

2. Recerca en genètica I epigenètica en l'ictus: El nostre grup forma part del "International Stroke Genetics Consortium", que és una de les organitzacions intermacionals mes importants en l'ambit de la genètica en l'ictus. Neuvas éss part i co-fundador del "Consorcio Español de Genètica e ictus (Genestroke)". El nostre grup és pioner en la recerca en eipigenètica i ictus i en aspectes relacionats amb les base genètiques de la neurorecuperació post ictus.

GRUPS DE RECERCA EN ICTUS

Publicacions

1. Roquer J, Vivanco Hidalgo RM, Ois A, Rodríguez Campello A, Cuadrado Godia E, Giralt Steinhauer E, Gómez González A, Soriano Tarraga C, Jiménez Conde J. Antithrombotic pretreatment increases very-early mortality in primary intracerebral hemorrhage. Neurology. In press
2. Anderson C, Falcone G, Chia-Ling P; Radmanesh F, Brouwers H, Battey T, Biffi A, Peloso G, Liu D, Ayres A, Goldstein J. Viswanathan A, Greenberg S, Selim M, Meschia J, Brown D, Worrall B, Silliman Scott, Tirschwell D, Flaherty M, Kraft P, Jagiella J, Schmidt H, Hansen B, Jimenez-Conde J, Giralt-Steinhauer E, Elosua R, Cuadrado-Godia E, Soriano-Tarraga C; van Nieuwenhuizen K, Klijn C, Rannikmae K, Samarasekera N, Al-Shahi Salman R, Sudlow C, Deary I Morotti A, Pezzini A, Pera J, Urbanik A, Pichler A, Enzinger C, Norrving B, Montaner J, Fernández-Cadenas I, Delgado P, Roquer J, Lindgren A, Slowik A, Schmidt R, Kidwell C, Kittner S, Waddy S, Langefeld C, Abecasis G, Willer C, Kathiresan S, Woo D, Rosand J. Genetic Variants in CETP Increase Risk of Intracerebral Hemorrhage. Ann Neurol. 2016 Sep 22. doi: 10.1002/ana.24780.PMID:27717122.
3. Roquer J, Rodríguez-Campello A, Jiménez-Conde J, Cuadrado-Godia E, Giralt-Steinhauer E, Vivanco Hidalgo RM, Soriano C, Ois A. Sex-related differences in primary intracerebral hemorrhage. Neurology. 2016;87:257-62. PMID: 27281527.
4. Soriano-Tárraga C, Jiménez-Conde J, Giralt-Steinhauer E, Mola-Caminal M, Vivanco-Hidalgo RM, Ois A, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, Sayols-Baixeras S, Elosua R, Roquer J; GENESTROKE Consortium. Epigenome-wide association study identifies TXNIP gene associated with type 2 diabetes mellitus and sustained hyperglycemia. Hum Mol Genet. 2016;25:609-19.
5. Johansson E, Cuadrado-Godia E, Hayden D, Bjellerup J, Ois A, Roquer J, Wester P, Kelly PJ. Recurrent stroke in symptomatic carotid stenosis awaiting revascularisation - A pooled analysis. Neurology. 2016;86:498-504. PMID: 26747885.
6. Woo D, Falcone GJ, Devan WJ, Brown WM, Biffi A, Howard TD, Anderson CD, Brouwers HB, Valant V, Battey TWK, Radmanesh F, Raffeld MR, Baedorfk-Kassis S, Deka R, Woo, JG, Martin LJ, Haverbusch M, Moomaw CJ, Sun G, Broderick JP, Flaherty ML, Martini SR, Kleindorfer DO, Kissela BM, Comeau ME, Jagiella JM, Schmidt H, Freudenberger P, Pichler A, Ennzinger C, Hansen BM, Norrving B, Jimenez-Conde J, Giralt-Steinhauer E, Elosua R, Cuadrado-Godia E, Soriano C, Roquer J, Kraft P, Ayres AM, Schwab K, McCauley JL, Pera J, Urbanik A, Rost NS, Goldstein JN, Viswanathan A, Stogerer EM, Tirschwell DL, Selim M, Brown DL, Silliman SL, Worrall BB, Meschia JF, Kidwell CS, Montaner J, Fernandez-Cadenas I, Delgado P, Malik R, Dichgans M, Greenberg SM, Rothwell PM, Lindgren A, Slowik A, Schmidt R, Clangefeld CD, Rosand J. Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies Identifies 1q22 as a Novel Susceptibility Locus for Intracerebral Hemorrhage. Am J Hum Gen. 2014;94:511-521. PMID 24656865.
7. Ois A, Cuadrado-Godia E, Rodríguez-Campello A, Giralt- Steinhauer E, Jiménez-Conde J, Lopez-Cuiña M, Ley M, Soriano C, Roquer J. Relevance of stroke subtype in vascular risk prediction. Neurology.2013.81:575-80.PMID: 23825174. IF: 8.249. Primer decil. CLINICAL NEUROLOGY.
8. Cuadrado-Godia E, Jimena S, Ois A, Rodríguez-Campello A, Giralt-Steinhauer E, Soriano-Tarraga C, Jiménez-Conde J, Martínez-Rodríguez JE,Capellades J, Roquer J. Factors associated with early outcome in patients with large-vessel carotid strokes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84:305-309.PMID: 23033355.
9. Roquer J, Segura T, Serena J, Cuadrado-Godia E,Blanco M, García-García J, Castillo J, on behalf of the ARTICO Study. Value of carotid intima-media thickness and significant carotid stenosis as marker of stroke recurrence. Stroke. 2011;42:3099-104. PMID: 21852617.
10. Biffi A, Anderson CD, Jagiella JM, Schmidt H, Kissela BK, Hansen BM, Jimenez-Conde J, Pires JR, Ayres AM, Schwab K, Cortellini L, Pera J, Urbanik A, Romero JM, Rost NS, Goldstein JN, Viswanathan A, Pichler A, Enzinger C; Rabionet R, Norrving B, Tirschwell DL, Selim M, Brown DL, Silliman SL, Worrall BB, Meschia JF, Kidwell CS, Broderick JP, Greenberg SM, Roquer J, Lindgren A, Slowik A, Schmidt R, Woo D, Rosand J. APOE Genotype Predicts Extent of Bleeding and Outcome in Lobar Intracerebral Hemorrhage. Lancet Neurol. 2011;10:702-709. PMID: 21741316.

GRUPS DE RECERCA EN ICTUS

GRUP D'ESTUDI

Hospital de Mataró

L'avaluació de la funció deglutòria en els pacients amb un ictus agut va ser un dels 13 ítems considerats com a més importants per avaluar la qualitat assistencial a aquests pacients en els àudits realitzats des del Pla Director de les malalties vasculars cerebrals (2006, 2009). I, amb molta diferència, va ser el que va assolir pitjor acompliment.

Des de fa una anys, a l'Hospital de Mataró existeix una línia d'investigació multidisciplinar, ben definida i acreditada en alteracions de la deglució i disfàgia orofaríngia (DO) associada a diferents processos, i en especial l'ictus. Els objectius d'aquesta línia de recerca estan lligats a l'estudi dels factors de risc que porten a l'aparició de DO en pacients amb ictus i desenvolupar estratègies terapèutiques per tractar-la i recuperar la funció deglutòria. El grup de recerca està format per investigadors clínics (metges, logopedes, infermeres, dietistes, etc) i bàsics. Diversos projectes de recerca es realitzen en cooperació amb l'HGTP i l'Institut Guttmann.

Recentment, hem estudiat la incidència de DO a la fase aguda de l'ictus, de fins al 46%, els factors de risc associats a la seva aparició, la història natural i el valor de la DO com a factor pronòstic en més de 400 pacients que hem seguit durant 12 mesos. També hem caracteritzat amb videofuoroscopia les alteracions biomecàniques de l'orofaringe que presenten els pacients i els mecanismes d'aspiració, les alteracions del reflex de la tos, les alteracions de la sensibilitat orofaríngia (potencials sensorials evocats), l'activació cortical sensorial i motora i caracteritzat la integritat de la via motora (potencials motors). Actualment no existeix tractament farmacològic específic perquè es desconeixen les seves dianes terapèutiques potencials. El nostre objectiu es desenvolupar estratègies de neurorehabilitació mitjançant tècniques d'estimulació farmacològica, elèctrica intrafaríngia o transcutània, estimulació Magnètica transcranial (rTMS) i estimulació elèctrica transcranial (TDCS) que permetin canviar el paradigma de tractament dels pacients, des de la compensació a la recuperació de la funció deglutòria.

GRUPS DE RECERCA EN ICTUS

Publicacions

1. Rofes L, Arreola V, Mukherjee R, Clavé P. Sensitivity and specificity of the Eating Assessment Tool and the Volume-Viscosity Swallow Test for clinical evaluation of oropharyngeal dysphagia. Neurogastroenterol Motil. 2014 Sep;26(9):1256-65. doi: 10.1111/nmo.12382. PubMed PMID: 24909661; PubMed Central PMCID: PMC4282313.
2. Cabib C, Ortega O, Kumru H, Palomeras E, Vilardell N, Alvarez-Berdugo D, Muriana D, Rofes L, Terré R, Mearin F, Clavé P. Neurorehabilitation strategies for poststroke oropharyngeal dysphagia: from compensation to the recovery of swallowing function. Ann N Y Acad Sci. 2016 Sep;1380(1):121-138. doi:10.1111/nyas.13135. PubMed PMID: 27398981.
3. Vilardell N, Rofes L, Nascimento WV, Muriana D, Palomeras E, Clavé P. Cough reflex attenuation and swallowing dysfunction in sub-acute post-stroke patients: prevalence, risk factors, and clinical outcome. Neurogastroenterol Motil. 2016Jul 18. doi: 10.1111/nmo.12910. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27424849.
4. Bath PM, Scutt P, Love J, Clavé P, Cohen D, Dziewas R, Iversen HK, Ledl C, Ragab S, Soda H, Warusevitane A, Woisard V, Hamdy S; Swallowing Treatment Using Pharyngeal Electrical Stimulation (STEPS) Trial Investigators.. Pharyngeal Electrical Stimulation for Treatment of Dysphagia in Subacute Stroke: ARandomized Controlled Trial. Stroke. 2016 Jun;47(6):1562-70. doi:10.1161/STROKEAHA.115.012455. PubMed PMID: 27165955; PubMed Central PMCID: PMC4878285.

GRUPS DE RECERCA EN ICTUS

GRUP D'ESTUDI

Hospital Mútua Terrassa

El grup de Recerca Neurovascular de la Fundació Docència i Recerca Mutua Terrassa i l'Hospital Mutua de Terrassa està composat per 19 persones incloent neuròlegs, infermeres, biòlegs i biotecnòlegs i està dirigit per el Dr. Jerzy Krupinski i l' investigador Israel Fernández.

Les línies de recerca del grup son:

Epigenètica: s'està desenvolupant estudis per determinar el paper de l'epigenètica en el risc d'ictus i de la seva associació amb la resposta a fàrmacs (1, 2).

Genètica: s' està dirigint el projecte GENERATION on s' analitzaran els factors de risc genètics associats a l'ictus en població espanyola mitjançant eines d'anàlisi de genoma complet (GWAS) en 2.100 pacients i 1.000 controls.

A més el grup participa en l'estudi internacional MEGASTROKE un estudi que analitza 500.000 persones amb l'objectiu de trobar nous factors de risc genètic en l'ictus.

Farmacogenètica: el grup està desenvolupant l'estudi SEDMAN per determinar els factors genètics associats a la resposta a anticoagulants amb l'objectiu de realitzar una medicina personalitzada i donar a cada pacient el millor tractament anticoagulant depenent de les seves característiques genètiques.

Un altre estudi del grup es l'estudi Genot-PA per determinar els factors genètics associats amb l'aparició d'hemorràgies cerebrals després del tractament amb el fàrmac rtPA (3-5).

GRUPS DE RECERCA EN ICTUS

Publicacions

1. Gallego-Fabrega C, Carrera C, Reny JL, Fontana P, Slowik A, Pera J, Pezzini A, Serrano-Heras G, Segura T, Martí-Fàbregas J, Muiño E, Cullell N, Montaner J, Krupinski J, Fernandez-Cadenas I. TRAF3 Epigenetic Regulation Is Associated With Vascular Recurrence in Patients With Ischemic Stroke. Stroke. 2016 Mar 29.
2. Cristina Gallego-Fabrega, Caty Carrera, Jean-Luc Reny, Pierre Fontana, Agnieszka Słowik, Joanna Pera, Alessandro Pezzini, Gemma Serrano-Heras, Tomas Segura, Abdul-Aziz Bin Dukhyil, Joan Martí-Fàbregas, Elena Muiño, Natalia Cullell, Joan Montaner, Jerzy Krupinski, and Israel Fernandez-Cadenas. PPM1A altered methylation pattern is associated with vascular recurrence in aspirin treated patients. Stroke, 2016
3. A. del Río-Espínola, I. Fernández-Cadenas, D. Giralt, A. Quiroga, M. Gutiérrez-Agulló, M. Quintana, P. Fernández-Álvarez, S. Domingues-Montanari, M. Mendióroz, P. Delgado, N. Turck, A. Ruíz, M. Ribó, M. Castellanos, V. Obach, S. Martínez, M.M. Freijo, J. Jiménez-Conde, E. Cuadrado-Godia, J. Roquer, P. Chacón, J. Martí-Fábregas, J.C. Sánchez, GRECOS investigators, J. Montaner. A predictive clinical-genetic model of tPA response in acute ischemic stroke. Annals of neurology. 2012. Nov;72(5):716-29
4. I. Fernández-Cadenas, A. del Río-Espínola, D. Giralt, S. Domingues-Montanari, A. Quiroga, M. Mendióroz, A. Ruíz, M. Ribó, J. Serena, V. Obach, MM. Freijo, J. Martí-Fábregas, P. Delgado, J. Montaner. IL1B and VWF variants are associated with fibrinolytic early recanalization in ischemic stroke patients. Stroke. 2012 Oct;43(10):2659-65.
5. Fernández-Cadenas I, Del Río-Espínola A, Carrera C, Domingues-Montanari S, Mendióroz M, Delgado P, Rosell A, Ribó M, Giralt D, Quintana M, Castellanos M, Obach V, Martínez S, Freijo MM, Jiménez-Conde J, Roquer J, Martí-Fábregas J, Molina CA, Alvarez-Sabín J, Montaner J. Role of the MMP9 Gene in Hemorrhagic Transformations After Tissue-Type Plasminogen Activator Treatment in Stroke Patients. Stroke. 2012;43:1398-400.

GRUPS DE RECERCA EN ICTUS

GRUP D'ESTUDI

Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

Des de l'any 2001 hem fem recerca translacional en diferents fases de la malaltia de l'ictus. En matèria de prevenció hem iniciat el projecte ISSYS per identificar a les persones que tenen un major risc de presentar un primer ictus a partir de la informació que proporcionen tècniques d'imatge, la història clínica i la determinació de biomarcardors. Ara sabem que fins a un 10% de persones hipertenses tenen infarts cerebrals, tot i no haver presentat cap símptoma, i hem descrit les conseqüències sobre la funció cognitiva. Treballem amb diverses tècniques dins del camp de les òmiques, participant en diferents projectes europeus (EuroHYP-1, RESSTORE, o el PROOF) que combinen la implementació d'assajos clínics multicèntrics amb la recerca en biomarcadors i coordinem projectes (StrokeChip i AFRICAT) en que investiguem l'ús de noves tecnologies que permetin millorar el diagnòstic o el tractament de l'ictus. A nivell d'estudis genètics participem en projectes col·laboratius per determinar els factors genètics associats amb el risc de desenvolupar un ictus i amb el deteriorament neurològic posterior. Treballem en la identificació de molècules implicades en l'hemorràgia intracerebral per definir les seves dues causes principals (hipertensió arterial i Angiopatia Amiloide Cerebral (AAC)), coordinant un estudi per aprofundir en la recerca de marcadors radiològics i biològics en la AAC, i utilitzant diferents aproximacions experimentals per tal de modelar la malaltia. Finalment en el camp de la neuroreparació investiguem nous tractaments de remodelació neurovascular en models experimentals d'isquèmia cerebral, destacant-ne les teràpies cel·lulars o neurorehabilitadores. Hem iniciat un estudi en pacients que reben tractament rehabilitador al nostre centre degut a la discapacitat funcional adquirida en que estudiem marcadors moleculars i cel·lulars (estudi SMARTS), el qual s'ha ampliat recentment amb la participació de 10 centres a nivell nacional en que també es valoraran els avantatges de programes de rehabilitació intensiva intrahospitalaria.

GRUPS DE RECERCA EN ICTUS

Publicacions

1. Prevalence and associated factors of silent brain infarcts in a Mediterranean cohort of hypertensives. Delgado P, Riba-Llena I, Tovar JL, Jarca CI, Mundet X, López-Rueda A, Orfila F, Llussà J, Manresa JM, Alvarez-Sabín J, Nafría C, Fernández JL, Maisterra O, Montaner J; ISSYS Investigators. Hypertension. 2014;64(3):658-63.
2. Assessment of enlarged perivascular spaces and their relation to target organ damage and mild cognitive impairment in patients with hypertension. Riba-Llena I, Nafría C, Mundet X, López-Rueda A, Fernández-Cortiñas I, Jarca CI, Jiménez-Balado J, Domingo M, Tovar JL, Orfila F, Pujadas F, Álvarez-Sabín J, Maisterra O, Montaner J, Delgado P. Eur J Neurol. 2016;23(6):1044-50.
3. Plasmatic retinol-binding protein 4 and glial fibrillary acidic protein as biomarkers to differentiate ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. Llombart V, García-Berrocoso T, Bustamante A, Giralt D, Rodriguez-Luna D, Muchada M, Penalba A, Boada C, Hernández-Guillamon M, Montaner J. J Neurochem. 2016;136(2):416-24.
4. B-type natriuretic peptides and mortality after stroke: a systematic review and meta-analysis. García-Berrocoso T, Giralt D, Bustamante A, Etgen T, Jensen JK, Sharma JC, Shibazaki K, Saritas A, Chen X, Whiteley WN, Montaner J. Neurology. 2013;81(23):1976-85.
5. Whole exome sequencing analysis reveals TRPV3 as a risk factor for cardioembolic stroke. Carrera C, Jiménez-Conde J, Derdak S, Rabionet K, Vives-Bauzá C, Soriano-Tárrega C, Giralt-Steinhauer E, Mola M, Diaz-Navarro RM, Tur S, Muiño E, Gallego-Fabrega C, Beltran S, Roquer J, Ruiz A, Sotolongo-Grau O, Krupinski J, Lee JM, Cruchaga C, Delgado P, Malik R, Worrall BB, Seshadri S, Montaner J, Fernández-Cadenas I; Metastroke Consortium, ISGC Consortium and Genestroke Consortium. Thromb Haemost. 2016;116(6).
6. Prognostic value of blood interleukin-6 in the prediction of functional outcome after stroke: a systematic review and meta-analysis. Bustamante A, Sobrino T, Giralt D, García-Berrocoso T, Llombart V, Ugarriza I, Espadaler M, Rodríguez N, Sudlow C, Castellanos M, Smith CJ, Rodríguez-Yánez M, Waje-Andreassen U, Tanne D, Oto J, Barber M, Worthmann H, Wartenberg KE, Becker KJ, Chakraborty B, Oh SH, Whiteley WN, Castillo J, Montaner J. J Neuroimmunol. 2014;274(1-2):215-24.
7. Plasma Matrix Metalloproteinases in Patients With Stroke During Intensive Rehabilitation Therapy. Ma F, Rodriguez S, Buxo X, Morancho A, Riba-Llena I, Carrera A, Bustamante A, Giralt D, Montaner J, Martinez C, Bori I, Rosell A. Arch Phys Med Rehabil. 2016;97(11):1832-1840
8. Impaired vascular remodeling after endothelial progenitor cell transplantation in MMP9-deficient mice suffering cortical cerebral ischemia. Morancho A, Ma F, Barceló V, Giralt D, Montaner J, Rosell A. J Cereb Blood Flow Metab. 2015 Oct;35(10):1547-51. Arch Phys Med Rehabil. 2016;97(11):1832-1840.
9. ApoA1, ApoJ and ApoE Plasma Levels and Genotype Frequencies in Cerebral Amyloid Angiopathy. Montañola A, de Retana SF, López-Rueda A, Merino-Zamorano C, Penalba A, Fernández-Álvarez P, Rodríguez-Luna D, Malagelada A, Pujadas F, Montaner J, Hernández-Guillamon M. Neuromolecular Med. 2016;18(1):99-108.
10. Modulation of Amyloid-β1-40 Transport by ApoA1 and ApoJ Across an in vitro Model of the Blood-Brain Barrier. Merino-Zamorano C, Fernández-de Retana S, Montañola A, Batlle A, Saint-Pol J, Mysiorek C, Gosselet F, Montaner J, Hernández-Guillamon M. Alzheimers Dis. 2016;53(2):677-91.

GRUPS DE RECERCA EN ICTUS

UNITAT DE MALALTIES VASCULARS CEREBRALS
Dr. A. Arboix, Dr. J. Massons, Dr. M. Oliveres , Dr. E. Comes

GRUP D'ESTUDI

Hospital del Sagrat Cor, Barcelona

Línees de investigació:

1. Infarts cerebrals de tipus llacunar
2. Trastorns respiratoris de la son relacionats amb els ictus
3. Alteracions neuropsicològiques en els ictus
4. Registre de malalties vasculars cerebrals (24 anys de dades recollides de forma prospectiva)

Publicacions

1. Smith, E.E.; Arboix, A. Focal cortical thinning is caused by remote subcortical infarcts : Spooky action at a distance. Neurology. 79, pp. 2016 - 2017.
2. Bonnin-Vilaplana, M.; Arboix, A.; Parra, O.; García-Eroles, L.; Montserrat, J.M.; Massons, J. Sleep-related breathing disorders in acute lacunar stroke. Journal of Neurology. 2009; 256: pp. 2036 - 2042.
3. Segura, B.; Jurado, M.A.; Freixenet, N.; Junqué, C.; Arboix, A. Microstructural white matter changes in metabòlic syndrome: A diffusion tensor imaging study. Neurology. 2009; 73: pp. 438 - 444.
4. Arboix, A. Retinal microvasculature in acute lacunar stroke. Lancet Neurology 2009; 8: pp. 596 – 598
5. Arboix, A.; Cendrós, V.; Besa, M.; Comes, E.; Massons, J.Trends in risk factors, stroke subtypes and outcome: Nineteen-year data from the Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry. Cerebrovascular Diseases. 2008; 26: 509 - 516.
6. Arboix, A.; Font, A.; Garro, C.; Comes, E.; Massons, J.Recurrent lacunar infarction following a previous lacunar stroke: A clinical study of 122 patients. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry. 2007; 78: 1392 - 1394.
7. Parra, O.; Arboix, A.; Montserrat, J.M.; Quinto, L.; Bechich, S.; Garcia-Eroles, L. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. European Respiratory Journal. 2004; 24: pp. 267 - 272.
8. Grau-Olivares, M.; Arboix, A.; Bartrés-Faz, D.; Junqué, C.Higher severity of frontal periventricular white matter and basal ganglia hyperintensities in first-ever lacunar stroke with multiple silent lacunes. European Journal of Neurology. 2008; 15: 1002 - 1005.
9. Martí-Vilalta, J.L.; Arboix, A. The Barcelona Stroke Registry. European Neurology. 1999; 41: pp. 135 - 142.
10. Arboix, A.; García-Eroles, L.; Oliveres, M.; Targa, C.; Balcells, M.; Massons, J. Pretreatment with statins improvesearly outcome in patients with first-ever ischaemic stroke: a pleiotropic effect of statins or a beneficial effect of hypercholesterolemia?. BMC Neurol. 2010; 10, pp. 47

GRUPS DE RECERCA EN ICTUS

Coordinador del grup: Joan Josep Baiges Octavio
Investigadors: Gisela Martín Ozaeta, Moisés Garcés Redondo, Josep Zaragoza Brunet, Sonia Escalante Arroyo, Patricia Esteve Belloch, Eva Forcadell Ferreres, Sonia Gàlvez Vicente, Calamanda Matamoros Obiol, Rosa Benet Martí, Sílvia Reverté Villarroya

GRUP D'ESTUDI

Institut de recerca Pere Virgili, Tortosa

El Grup de Recerca en Neurociències de Tortosa (Institut de Recerca Pere Virgili) és un equip consolidat dins de l'àmbit territorial de les Terres de l'Ebre, tant per la seva activitat pròpia com a col·laboracions amb altres grups de recerca al territori.

L'equip humà són els facultatius de Neurologia de l'hospital Verge de la Cinta, neuropsicologia, infermeria i el suport d'una coordinadora de recerca.

Les principals línies són la investigació clínica, estudis observacionals, epidemiològics i de qualitat de vida, així com assajos clínics de fase III. Els objectius fonamentals són l'estudi de l'epidemiologia a les Terres de l'Ebre, l'impacte i resposta poblacional, estudis d´adherència al tractament, eficàcia i seguretat de teràpies de prevenció secundària, seqüeles cognitiu-conductuals i qualitat de vida.

Les característiques particulars del nostre territori fan que la major part de l'activitat del grup es basi en projectes col·laboratius a diferents nivells.

- Grups acreditats Precarte i Ebrictus (IDIAPJordi Gol). Prevenció primària, epidemiologia dels ictus amb estudis de supervivència i costos, detecció precoç de la fibril·lació auricular I l'adequació del tractament amb anticoagulants orals.
- Pla Director de la Malaltia Cerebrovascular i Consorci de Codi Ictus i reperfusió a Catalunya
- Biomarcadors serològics i radiològics amb l'Institut de Recerca Vascular Vall Hebron, Hospital Sant Pau, Bellvitge.

GRUPS DE RECERCA EN ICTUS

Publicacions

1. Influencia del momento de embolización en la evolución de la HSA aneurismática.Pérez C, Claramonte M, Piñol G, Garcés M, Van Popta J, Tejero C, Mostacero E. Neurología 2004;19(9):628
2. Alteraciones cognitivas secundarias a infartos lacunares únicos. Forcadell Ferreres E, Muñoz Farjas E, Baiges Octavio JJ, Martín Ozaeta G, Garcés M. Neurología 2005;20(4):213.
3. Implantació del Codi Ictus a les Terres de L´Ebre. Garcés M, Martín G, Muñoz E, Chamarro E, Escrich C, Sanz N, Sena F, Baiges JJ. Rev Neurol 2007;45(2):120
4. Tractament de l´ictus agut amb fibrinolisi: Experiència a les Terres de l´Ebre. Garcés M, Baiges JJ, Martín G, Muñoz E, Escrich C, Chamarro E, Forcadell E, Gálvez S.Rev Neurol 2008;47(3):158
5. Prevalencia de la enfermedad arterial periférica asintomática en pacientes con ictus isquémico no cardioembólico. Alvarez Sabin J, Gil Nuñez A, Quintana M, Barbera G; Grupo de investigadores del estudio APICA -- Investigador colaborador M Garcés Redondo. Neurologia 2009; 24 (6): 366-372
6. Característiques, evolució i complicacions desl pacients tractats amb fibrinòlisi endovenosa a les Terres de l´Ebre. Garcés M, Baiges JJ, Zaragoza J, Martín G, Muñoz E. Rev Neurol 2009;48(10):549
7. Tractament fibrinolitic a les Terres de l´Ebre: què hem après?, què hem de millorar?. Garcés M, Zaragoza J, Escalante S, Martín G, Baiges JJ. Rev Neurol 2012; 55(3):181. ISSN 1576-6578
8. Stroke epidemiology, survival and disability in a Mediterranian population according Malmgren´s criteria. Ebrictus cohort. JL Clua-Espuny, M. Garcés, J Lucas, A Panisello, L Queralt, A Gonzalez, R Vicente-Ripollés, C López. Ann Vasc Med Res 1(1):1004
9. Review of therapeutic compliance in patients treated with oral anticoagulation vs new oral anticoagulation. Clínical experience. Garcés M, Reverté S, Esteve P, Martín G, Escalante S, Zaragoza J, Matamoros M, Benet R, Inglada E, Bernardo N, Sanjuán E, Güell R, Baiges JJ. European Stroke Journal May 2016; 1 (1 suppl): 513. doi:10.1177/2396987316642909
10. Detection of underdiagnosis impaired glucose in a fast referral consulting of patients with cardiovascular risk. Reverté S, Esteve P, Garcés M, Martín G, Zaragoza J, Escalante S, Matamoros M, Benet R, Inglada E, Forcadell E, Gàlvez S, Baiges JJ. European Stroke Journal May 2016; 1 (1 suppl): 179 doi:10.1177/2396987316642909

GRUP D'ESTUDI

Hospital Joan XXIII, Tarragona

El servei de Neurologia de l'Hospital Joan XXIII de Tarragona està integrat per 5 neuròlegs i atén el codi ictus sense disposar d'una Unitat d'Ictus com a tal. No hi ha formació MIR. Aquesta estructura bàsica fa que l'activitat sigui eminentment assistencial.

A nivell de la recerca en l'Ictus es col·labora amb el Pla Director amb els registres (SONIIA) i els diferents projectes de recerca. Els ictus ingressats es registren en la base de dades de la SEN, RENISEN.

Actualment es participa en 2 assaigs clínics, el Wake Up stroke trial i el RESPECT-ESUS i està pendent iniciar RACECAT i el BMS CV006-004.

A nivell propi s'ha treballat en l'ictus criptogènic i especialment en la detecció de fibril·lació auricular oculta i actualment conjuntament amb el servei de Rehabilitació s'està realitzant un treball sobre l'apatia a l'ictus.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

EPILÈPSIA

A prospective study contrasting the psychiatric outcome in drug-resistant epilepsy between patients who underwent surgery and a control group. Epilepsia. 2016 Oct;57(10):1680-90.

Sònia Ramos-Perdigués, Eva Baillés, Anna Mané, Mar Carreño, Antonio Donaire, Jordi Rumia, Nuria Bargalló, Teresa Boget, Xavier Setoain, Manuel Valdes, Luís Pintor

RESUM

OBJECTIU

La morbiditat psiquiàtrica en l'epilèpsia resistent a fàrmacs és freqüent i té una influència negativa en la qualitat de vida. La cirurgia ha demostrat ser la millor alternativa terapèutica per al tractament de les crisis. No obstant, amb l'evidència actual no quedar aclarit si la cirurgia, per se, és un factor de risc o promou la millora dels trastorns psiquiàtrics. Fins ara, la majoria dels estudis han estat transversals, amb grups petits o heterogenis. A més, els pocs estudis prospectius no tenen un grup de control. El present estudi té per objecte aclarir el paper de la cirurgia en alteracions psicopatològiques.

MÈTODES

Es van analitzar, a través d'un estudi prospectiu de casos i controls, els resultats psicopatològics de pacients amb epilèpsia resistent a fàrmacs, comparant els que es van sotmetre a cirurgia enfront els que van continuar amb el tractament farmacològic per no ser tributaris de cirurgia. Les dades es van obtenir durant l'avaluació prequirúrgica i 6 mesos després de la cirurgia. Es van estudiar els canvis psiquiàtrics dins de cada grup, es van comparar les diferències entre els grups, i també es va analitzar l'aparició de nous símptomes i la remissió d'altres. Finalment, es van determinar els factors associats a trastorns psiquiàtrics postquirúrgics.

RESULTATS

El grup quirúrgic va experimentar una disminució significativa d'alteracions psicopatològiques en comparació amb el grup control. A més, la percepció d'angoixa dels pacients quirúrgics també va millorar, mentre que no va disminuir en el grup control. Els pacients que es van sotmetre a cirurgia van presentar una disminució en els símptomes depressius i d'ansietat, mentre que en el grup no quirúrgic van augmentar els seus nivells d'ansietat. L'aparició de noves alteracions va ser menys freqüent en els pacients quirúrgics que en els pacients no quirúrgics. Hem observat resultats significativament favorables en l'aparició de nous casos enfront de la remissió, pel que fa a l'ansietat, la depressió i els símptomes totals només en el grup quirúrgic. Els dos principals predictors de trastorns psiquiàtrics després de la cirurgia han estat el funcionament psiquiàtric prequirúrgic i la cirurgia.

CONCLUSIONS

El present estudi proporciona evidència que la cirurgia millora el funcionament psiquiàtric en l'epilèpsia resistent a fàrmacs, a través d'un estudi prospectiu controlat.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

ALZHEIMER I TRASTORNS COGNITIUS

- **Altered Blood Gene Expression of Tumor-Related Genes (PRKCB, BECN1, and CDKN2A) in Alzheimer's Disease. Mol Neurobiol. 2016 Nov;53(9):5902-5911.**

  Antonell A, Lladó A, Sánchez-Valle R, Sanfeliu C, Casserras T, Rami L, Muñoz-García C, Dangla-Valls A, Balasa M, Boya P, Kalko SG, Molinuevo JL

- **Consequences of Anosognosia on the Cost of Caregivers' Care in Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2016 Oct 18;54(4):1551-1560.**

  Turró-Garriga O, Garre-Olmo J, Reñé-Ramírez R, Calvó-Perxas L, Gascón-Bayarri J, Conde-Sala JL

PARKINSON I TRASTORNS DEL MOVIMENT

- **Cross-Sectional and Longitudinal Cognitive Correlates of FDDNP PET and CSF Amyloid-β and Tau in Parkinson's Disease. J Alzheimers Dis. 2016 Dec 6;55(3):1261-1272.**

  Buongiorno M, Antonelli F, Compta Y, Fernandez Y, Pavia J, Lomeña F, Ríos J, Ramírez I, García JR, Soler M, Cámara A, Fernández M, Basora M, Salazar F, Sanchez-Etayo G, Valldeoriola F, Barrio JR, Marti MJ

- **Total α-synuclein levels in human blood cells, CSF, and saliva determined by a lipid-ELISA. Anal Bioanal Chem. 2016 Nov;408(27):7669-7677.**

  Abd-Elhadi S, Basora M, Vilas D, Tolosa E, Sharon R

- **Non-demented Parkinson's disease patients with apathy show decreased grey matter volume in key executive and reward-related nodes. Brain Imaging Behav. 2016 Oct 11. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27730477.**

  Martinez-Horta S, Sampedro F, Pagonabarraga J, Fernandez-Bobadilla R, Marin-Lahoz J, Riba J, Kulisevsky J

- **Routine neurophysiology testing and functional tremor: Toward the establishment of diagnostic criteria. Mov Disord. 2016 Nov;31(11):1763-1764.**

  Gironell A

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

PATOLOGIA VASCULAR CEREBRAL

- **Desmoteplase 3 to 9 Hours After Major Artery OcclusionStroke: The DIAS-4 Trial (Efficacy and Safety Study of Desmoteplase to Treat Acute Ischemic Stroke). Stroke. 2016 Dec;47(12):2880-2887.**

  von Kummer R Prof Dr Med, Mori E, Truelsen T, Jensen JS, Grønning BA, Fiebach JB Prof Dr Med, Lovblad KO Prof Dr Med, Pedraza S, Romero JM, Chabriat H, Chang KC, Dávalos A, Ford GA, Grotta J, Kaste M, Schwamm LH, Shuaib A, Albers GW; DIAS-4 Investigators.

- **Rehabilitation Profiles of Older Adult Stroke Survivors Admitted to Intermediate Care Units: A Multi-Centre Study. PLoS One. 2016 Nov 9;11(11):e0166304.**

  Pérez LM, Inzitari M, Quinn TJ, Montaner J, Gavaldà R, Duarte E, Coll-Planas L, Cerdà M, Santaeugenia S, Closa C, Gallofré M

- **Prehospital Scales to Identify Patients With Large Vessel Occlusion: It Is Time for Action. Stroke. 2016 Nov;47(11):2877-2878.**

  Pérez de la Ossa N, Ribó M, Jiménez X, Abilleira S

- **Predictive Value of Modifications of the Prehospital Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale for Large Vessel Occlusion in Patients with Acute Stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016 Oct 6. pii: S1052-3057(16)30304-4.**

  Carrera D, Campbell BC, Cortés J, Gorchs M, Querol M, Jiménez X, Millán M, Dávalos A, Pérez de la Ossa N

- **Isolated facial sensory loss due to thalamic lacunar infarction. Acta Neurol Belg. 2016 Dec;116(4):651-653.**

  Arboix A, Tello C, Grivé E, Sánchez MJ

- **Metabolomics Predicts Neuroimaging Characteristics of Transient Ischemic Attack Patients. EBioMedicine. 2016 Nov 9. pii: S2352-3964(16)30514-X. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.11.010.**

  Purroy F, Cambray S, Mauri-Capdevila G, Jové M, Sanahuja J, Farré J, Benabdelhak I, Molina-Seguin J, Colàs-Campàs L, Begue R, Gil MI, Pamplona R, Portero-Otín M

- **Profiling and identification of new proteins involved in brain ischemia using MALDI-imaging-mass-spectrometry. J Proteomics. 2016 Nov 22;152:243-253.**

  Llombart V, Trejo SA, Bronsoms S, Morancho A, Feifei M, Faura J, García-Berrocoso T, Simats A, Rosell A, Canals F, Hernández-Guillamón M, Montaner J

- **Uric Acid Therapy Prevents Early Ischemic Stroke Progression: A Tertiary Analysis of the URICO-ICTUS Trial (Efficacy Study of Combined Treatment With Uric Acid and r-tPA in Acute Ischemic Stroke). Stroke. 2016 Nov;47(11):2874-2876.**

  Amaro S, Laredo C, Renú A, Llull L, Rudilosso S, Obach V, Urra X, Planas AM, Chamorro Á; URICO-ICTUS Investigators

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

CEFALEES

- **Transcriptomic Changes in Rat Cortex and Brainstem after Cortical Spreading Depression with or Without Pre-Treatment with Migraine Prophylactic Drugs. J Pain. 2016 Dec 2. pii: S1526-5900(16)30332-7. doi: 10.1016/j.jpain.2016.11.007.**

  Sintas C, Fernàndez-Castillo N, Vila-Pueyo M, Pozo-Rosich P, Macaya A, Cormand B

ESCLEROSI MÚLTIPLE

- **Measurement of Cortical Thickness and Volume of Subcortical Structures in Multiple Sclerosis: Agreement between 2D Spin-Echo and 3D MPRAGE T1-Weighted Images. AJNR Am J Neuroradiol. 2016 Nov 24. [Epub ahead of print] PubMed PMID:27884876.**

  Vidal-Jordana A, Pareto D, Sastre-Garriga J, Auger C, Ciampi E, Montalban X, Rovira A

- **Symptom tracking: from clinically isolated syndrome to advanced multiple sclerosis. Neurodegener Dis Manag. 2016 Dec;6(6s):27-29. PubMed PMID: 27874490.**

  Tintoré M

- **Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. Mult Scler. 2016 Oct;22(11):1386-1396.**

  Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, Hartung HP, Soelberg Sørensen P, Thompson AJ, Vermersch P, Gold R, Montalban X

QUÈ HEM APRÈS AL DARRER CONGRÉS INTERNACIONAL...?

ECTRIMS
EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

32ND CONGRESS OF THE EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS
21ST ANNUAL CONFERENCE OF REHABILITATION IN MS
14–17 SEPTEMBER 2016, LONDON, UNITED KINGDOM

32ND CONGRESS OF THE EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

El 32è congrés ECTRIMS celebrat el passat setembre a Londres va reunir 9392 persones de més de 100 països diferents interessades en l'esclerosi múltiple (EM) i altres malalties neuroimmunològiques. La reunió es va dur a terme juntament amb la 21ena conferència anual de rehabilitació en EM. Es van realitzar 65 sessions diferents durant els 4 dies que va durar el congrés i es va batre el rècord en recepció d'abstracts. També va ser un èxit a les xarxes socials perquè el hashtag #ECTRIMS2016 va ser utilitzat més de 8000 vegades a Twitter per més de 5 milions de persones i es van fer més de 31 milions de piulades.

Els avenços sobre la fisiopatologia de la malaltia, la detecció precoç i la presencia de teràpies disponibles han permès que l'esperança de vida de les persones amb EM en els últims 60 anys s'hagi incrementat 15 anys segons dades del registre danès. I no sols s'ha augmentat la esperança de vida sinó que diversos estudis europeus han demostrat que en els últims 50 anys la probabilitat d'assolir una EDSS de 6.0, és a dir, de necessitar un/dos suports per caminar s'ha reduït dràsticament. Kavaliunas i cols (Suècia) van observar que l'inici precoç del tractament (<1 any des del diagnòstic de la malaltia) retarda l'aparició de discapacitat (EDSS 4.0).

Aquest any la conferència ECTRIMS va tenir una especial participació catalana ja que va córrer a càrrec del professor Xavier Montalban, el director del Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya i cap de la Unitat de Neuroimmunologia de l'Hospital Vall d'Hebron de Barcelona. Va proporcionar una visió actualitzada sobre l'evolució dels criteris diagnòstics des de Poser l'any 1983 fins als de McDonald 2010 i la incorporació de la ressonància magnètica (RM) com a eina diagnòstica i pronostica. Tot i que la farmacogenètica encara no ens permet seleccionar els pacients segons els seus trets genètics, el Dr. Montalban va emfatitzar que el nostre enfocament ha de ser cap a una medicina personalitzada basada en els diferents factors pronòstics que coneixem tant clínics com para clínics per tal de determinar el tractament més adient d'acord amb: l'eficàcia, la seguretat, la tolerabilitat i la voluntat del pacient.

La conferencia Confavreux en honor a un dels científics francesos que més ha contribuït al coneixement de la historia natural de la malaltia, va ser a càrrec del professor Jerry Wolinsky, director del grup de recerca en EM i imatge per RM de la Universitat de Texas qui va documentar l'evolució de la RM des de l'any 1984 com a biomarcador proporcionant informació sobre la fisiopatologia, el diagnòstic i el pronòstic de la malaltia. No obstant, va destacar que existeixen encara moltes limitacions tècniques i metodològiques per l'anàlisi de la neurodegeneració. En aquest sentit, el Dr. Schlaeger (Suïssa) va presentar els resultats d'un treball en 142 pacients amb EM que va demostrar el rellevant paper que té l'àrea de substància gris cervical per predir la discapacitat mesurada per la EDSS. B. Stankoff (França) va presentar diversos

QUÈ HEM APRÈS AL DARRER CONGRÉS INTERNACIONAL...?

estudis realitzats amb altres mètodes d'imatge com la tomografia per emissió de positrons que podrien ser útils per a quantificar el dany axonal i la micròglia activada en la substancia blanca d'aspecte normal.

Aquest any en les presentacions destacades voldria ressenyar la intervenció del Dr. Hauser (EEUU) que va fer una revisió sobre la evidencia científica dels tractaments anti-CD20 i en especial, el ocrelizumab, un anticòs anti-CD20 humanitzat que ha demostrat la seva eficàcia en dos assaigs fase 3 (OPERA1 i OPERA2) mitjançant una reducció de la tassa anualitzada de brots (45-46% respecte interferó beta 1a, Rebif 44 mcg), de la progressió de discapacitat (40% a 3 i 6 mesos) i una reducció gradual del nombre de lesions noves en T2 i captants de gadolini superior a 90% a 2 anys. Donat que avui dia aspirem a assolir la "no evidencia d'activitat de la malaltia tant clínica com radiològica (NEDA), aquest fàrmac va demostrar un percentatge de NEDA als 2 anys de 48%, superior a l'observat amb fingolimod o natalizumab. Actualment, s'estan iniciant els assaigs fase 3 amb ofatumumab, un anti-CD20 completament humà per via subcutània. Per altra banda, el Dr. Giovannoni (UK) va presentar els resultats dels estudis CLARITY i CLARITY extensió amb cladribina que van demostrar un efecte positiu de la cladribina en el percentatge de pacients lliures de brots (70% a 2 anys) i de progressió de discapacitat (entorn al 90% a 6 mesos) en respecte a placebo.

L'escenari terapèutic actual de la EM es complex i actualment disposem de 14 fàrmacs aprovats i alguns més que estan pendents de ser aprovats o que ja han demostrat eficàcia en assaigs clínics. La disponibilitat de teràpies altament efectives ha obert el debat en molts fòrums com en el ECTRIMS sobre el risc-benefici d'utilitzar teràpies inductores a l'inici de la malaltia en contraposició a una teràpia escalonada. En aquest sentit, el dr. Edan (França) va posar sobre la taula les dificultats que la comunitat científica té per definir el criteri de resposta subòptima a un tractament, un factor clau per l'èxit de la teràpia escalonada. La dra. Waubant (California) va qüestionar la baixa evidència que disposem a llarg termini dels tractaments d'inducció i la falta d'estudis que permetin comparar ambdues metodologies. El dr. Comi (Itàlia) va presentar els resultats de l'estudi ORACLE MS on es pot entreveure que l'efecte de fàrmacs previs pot modificar el curs de la malaltia. En aquest estudi en pacients amb un primer episodi suggestiu de EM van rebre tractament amb cladribina a dos dosis diferents (3,5 mg/kg o 5,25 mg/kg) o placebo. Un cop els pacients es van convertir a EM clínicament definida, es van aleatoritzar a interferó beta 1a o cladribina. En el subgrup de pacients en tractament amb interferó beta 1a i que havien estat prèviament amb cladribina es va observar un descens en la tassa brots versus placebo.

En neuroprotecció, per contra, Diego Cadavid, de Biogen, va presentar els resultats de l'estudi fase 2 SYNERGY (opicinumab, anti-LINGO-1) que tot i demostrar una millora de la discapacitat en els pacients en tractament a determinades dosis, no va assolir el objectiu primari de l'estudi.

El trasplantament autòleg de medul·la òssia segueix sent una opció terapèutica en pacients amb un curs agressiu tot i tractar-se d'un tractament experimental. El Dr. Mancardi (Itàlia) com a expert en el tema amb múltiples publicacions al respecte va destacar la elevada efectivitat d'aquest procediment amb teràpies d'inducció de grau mig en pacients actius i en fases inicials de la malaltia que no han respòs a tractaments estàndard previs. No obstant, no disposem d'estudis controlats amb un comparador actiu, suggerint la necessitat d'estudis que comparin aquest procediment amb les actuals teràpies d'alta eficàcia.

De forma paral·lela, en una sessió destacada sobre els factors que intervenen en la progressió de la malaltia, el Dr. Ascherio, professor de epidemiologia i nutrició de Harvard (Boston) va reiterar el potencial efecte nociu dels components del tabac en la progressió de la malaltia. El Dr. Hupperts (Amsterdam) va presentar els resultats de l'estudi SOLAR, l'estudi aleatoritzat doble-cec controlat amb placebo més important realitzat amb vitamina D on es va demostrar que l'associació de vitamina D (14,000 UI/dia) a interferó beta 1a (Rebif 44 mcg) produïa una reducció de 32% de l'activitat radiològica (p=0,02) en els pacients amb el tractament combinat des de l'inici de la malaltia. En la mateixa línia, el Dr Camu (França) va presentar un estudi també combinat amb interferó beta 1a a dos anys, on els pacients en tractament amb vitamina D van observar una reducció de la tassa de brots del 60% (p=0,01).

QUÈ HEM APRÈS AL DARRER CONGRÉS INTERNACIONAL...?

Les formes progressives de la malaltia són encara un repte tant des del punt de vista fisiopatològic, clínic i terapèutic. En aquest sentit, el Dr. Hemmer (Alemanya) va presentar diversos estudis neuropatològics on es va evidenciar que en les formes progressives existeix una acumulació de fol·licles meningis de cèl·lules B i una menor proporció de cèl·lules B i plasmablasts en el LCR en comparació amb la forma remitent-recurrent. Pel que fa als estudis farmacològics en aquestes formes de la malaltia, Spain i cols (USA) van presentar els resultats d'un estudi amb l'àcid lipoic (1200mg/dia) versus placebo en 51 pacients amb EM secundaria progressiva durant 96 setmanes. Tot i que no es va assolir una milloria clínica en el test de la marxa dels 25 peus (p=0,006), es va observar una reducció del grau d'atrofia cerebral de 66% (p=0.004) en els pacients tractats als dos anys. El Dr. Chataway (UK) va comentar els resultats de l'estudi MS-STAT cognitive, un estudi fase 2 aleatoritzat i controlat amb placebo amb l'objectiu d'avaluar l'efecte de dosis altes de simvastatina sobre diferents dominis cognitius en pacients amb EM secundària progressiva. La simvastatina a dosis altes va demostrar un efecte positiu exclusivament sobre les funcions frontals mesurades per la "Frontal assessment battery".

Durant les anteriors sessions, es va criticar el disseny i les limitacions metodològiques de molts dels estudis realitzats en les formes progressives que limiten l'efecte dels tractament avaluats. És per això que el Dr. Signori (Itàlia) va presentar un estudi multicèntric en pacients amb EM primària progressiva on mitjançant un model estadístic es podia predir la evolució clínica dels pacients a través de variables clíniques basals. Es van seleccionar 853 pacients del registre internacional MS Base, amb una edat mitja de 42.4 anys, una mitjana de EDSS de 4 (rang 2.5-5.5) i una duració mitja de la malaltia de 2.4 anys. El model predictiu desprès de 5 anys de seguiment va demostrar que el 91.8 % dels pacients estaven correctament classificats segons l'evolució que s'havia previst. Aquest tipus d'estudis son fonamentals per millorar la selecció dels pacients per participar en assaigs clínics.

En recerca bàsica es van presentar multitud de treballs interessants. En una de les sessions destacades, el Dr. Miller (UK) va concloure que malgrat els esforços en la cerca de biomarcadors en el LCR no disposem d'estudis de validació que permetin obtenir resultats congruents per utilitzar aquests biomarcadors a la pràctica clínica. La determinació de neurofilaments

QUÈ HEM APRÈS AL DARRER CONGRÉS INTERNACIONAL...?

de cadena lleugera i de citinasa 3-like 1 (CHI3L1) han proporcionat resultats contradictoris sobre el potencial efecte en la conversió a EM clínicament definida i la progressió de la discapacitat en diferents grups d'estudi i estudis amb una mostra de pacients més gran seria necessari per confirmar els resultats.

De la recerca bàsica a la clínica, el Dr. Wiendl (Alemanya) va revisar la evidència sobre l'estratificació del risc de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), destacant la potencial utilitat del descens en l'expressió de L-selectina/CD62L en les cèl·lules T-CD4 als 2 anys de tractament amb natalizumab que podria incrementar el risc de LMP de forma considerable (des de 1:2 a 1:10 segons el llindar).

Com cada any es van dur a terme 17 cursos d'actualització en diferents àmbits de la neuroimmunologia de la mà d'experts d'àmbit mundial i en les sessions paral·leles es van abordar diversos temes com l'estudi de la via òptica per determinar el dany axonal associat a la malaltia i estudis de neuroprotecció realitzats en aquesta regió del sistema nerviós, per la seva accessibilitat. També es va realitzar una sessió íntegre de Neuromielitis óptica (NMO) on els Dr. Fujihara, Dr.Kawachi i Kleiter van oferir una visió sobre el dany axonal en la NMO i de l'escenari terapèutic present i futur.

La rehabilitació és un pilar fonamental en el tractament integral dels pacients amb EM. En la 21ena conferencia anual de rehabilitació en EM es van presentar multitud d'estudis de rehabilitació en EM que van demostrar la majoria un efecte transitori en les variables físiques, però una clara milloria en la qualitat de vida d'aquests pacients. La heterogeneïtat de la metodologia utilitzada i en ocasions la absència de un grup comparador fa complicat poder extreure conclusions sobre la seva utilitat a mig-llarg termini.

La participació catalana en aquesta edició ha estat rellevant des del punt de vista científic on s'han referenciat treballs de diferents centres de Catalunya tant en recerca bàsica com clínics. En aquesta edició voldria destacar la trajectòria d'una companya, la neuròloga Elena H. Martínez-Lapiscina, investigadora de l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) que va ser premiada amb la GMSI (Grant for Multiple Sclerosis Innovation) conjuntament amb altres tres investigadors d'entre 260 projectes avaluats. Aquest premi d'un milió d'euros s'atorga als millors projectes de recerca translacional que contribueixen a incrementar o perfeccionar el coneixement sobre EM. El projecte de la Dra. Elena H. Martínez-Lapiscina, presentat al congrés ECTRIMS pretén millorar el coneixement sobre la fisiopatologia de la malaltia i contribuir en el desenvolupament de teràpies a través de l'anàlisi molecular de la retina mitjançant l'espectroscòpia Raman, una tècnica que permet mesurar ràpidament i sense contrast els canvis moleculars que interessen als investigadors en la retina dels pacients.

Dra. Núria Solà-Valls

Unitat d'Esclerosi Múltiple- Neuroimmunologia
Servei de Neurologia-Institut de Neurociències
Hospital Clínic de Barcelona

PREN-TE EL POLS

El dia 21 d'octubre es va presentarà la campanya "Pren-te el pols" a una farmàcia de Barcelona amb assistència del Conseller de Salut. Va assistir el president de la Societat Catalana de Neurologia, Dr. Francesc Purroy.

Es tracta d'una prova senzilla, ràpida i gratuïta que pot salvar-te la vida o evitar-te un problema. El principal factor de risc, la fibril·lació auricular (el tipus d'arítmia més freqüent), es pot diagnosticar fent-se prendre el pols per un professional de la salut.

https://www.prentelpols.cat

Llista d'entitats que van assistir a la Campanya **Pren-te el pols**

Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Fundació Ictus
Elisabeth Ortinez

Pla Director Malaltia Vascular Cerebral
Miquel Gallofré
Sònia Abilleira
Mercè Salvat

Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya
Rafel Guayta

Pla Director de Malalties de l'Aparell Circulatori i Cardiovascular
Fina Mauri

Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC)
Paqui Moreno
Montse Iracheta
Salvador Tous

Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC)
Dolors Forés

Societat Catalana de Neurologia
Francesc Purroy

Societat Catalana de Cardiologia
Antoni Serra

Comissió Fibril·lació Auricular
Amparo Mena
Josep Lluís Clua
Mariano de la Figuera
Antoni Martínez Rubio
José Mateo Arranz
Angels Moleiro Oliva
Gemma Calvet Tort

Bayer
Cristina Aira

Boehringer Ingelheim
Abraham Tarrasón

Daiichi-Sankyo
Eva Arencibia

Bristol-Myers Squibb
Carolina Mella

Pfizer
Jordi Ferré

Sinergia
Borja Sans

DISCUSSIÓ DEL CAS

Dra. Ana Zabalza de Torres &
Dr. Pablo de Ceballos Cerrajería
Servei de Neurologia, Hospital del Mar

Es presenta un cas d'una dona de 65 anys sense antecedents que consulta per clínica de 6 mesos d'evolució de parestèsies distals d'extremitats inferiors amb inestabilitat de la marxa, dolor abdominal i perduda de pes de 10 kg. A l'exploració neurològica presenta clínica compatible amb polineuropatia sensitivo-motora distal caracteritzada per pèrdua de força distal i simètrica a extremitats superiors i inferiors, hipoestèsia i apal·lestèsia distal d'extremitats inferiors, areflèxia rotuliana i aquília i atàxia sensitiva. No presenta altres alteracions en l'exploració física. Es realitza un EMG que mostra un patró compatible amb polirradiculopatia sensitivo-motora de tipus desmielinitzant. Analíticament destaca trombocitosi i hipotiroïdisme subclínic (elevació TSH i T4 lliure dintre la normalitat). Es realitza una ecografia hepàtica que mostra hepatoesplenomegàlia i una punció lumbar sense alteracions. Per a l'estudi etiològic de la polineuropatia es sol·liciten nivells de vitamines, serologies víriques, marcadors tumorals i un estudi d'autoimmunitat que no mostren alteracions. Es realitzen radiologies òssies seriades que tampoc presenten alteracions i un proteïnograma on s'observa una banda de mobilitat restringida en zona gamma.

Davant d'una polineuropatia sensitivo-motora simètrica distal desmielinitzant crònica ens hem de plantejar com a possibles etiologies un trastorn metabòlic com una hepatopatia o l'hipotiroïdisme, una neuropatia secundaria a fàrmacs com l'amiodorona, l'etiologia infecciosa (diftèria, VIH, CMV, lepra) o l'etiologia immunomediada tant per afectació del sistema nerviós perifèric (CIDP) com secundari a una paraproteïnèmia. Donada l'absència de consum de fàrmacs i les serologies sense alteracions, la neuropatia secundaria a fàrmacs o de causa infecciosa es poden descartar raonablement. En quant a l'etiologia immunomediada, la presència d'una banda de mobilitat restringida en zona gamma faria possible que es tractés d'una neuropatia secundària a una paraproteïnèmia com un mieloma, una gammapatia monoclonal IgM de significat incert (MGUS) o un síndrome de POEMS.

El síndrome de POEMS és un síndrome paraneoplàsic poc freqüent secundari a un trastorn monoclonal de cèl·lules plasmàtiques. L'acrònim fa referència a les característiques més típiques, en anglès, d'aquest síndrome (Polyneuropathies, Organomegaly, Endocrinopathies, Monoclonal Spike i Skin changes) tot i que no totes elles són necessàries pel diagnòstic que es basa en la presencia dels 2 criteris majors obligatoris, 1 dels altres majors i 1 menor (Taula 1)[1,2]. Per la clínica i els resultats de les exploracions complementàries, el diagnòstic més probable seria el síndrome de POEMS ja que la pacient presenta els dos criteris majors obligatoris (polineuropatia desmielinitzant i expansió monoclonal), varis criteris menors (hepatoesplenomegàlia, hipotiroïdisme subclínic i trombocitosis) i altres símptomes associats com la perduda de pes però li falta algun dels altres criteris majors per confirmar el diagnòstic.

Es desconeix quin és el mecanisme fisiopatològic exacte d'aquest síndrome però es creu que la proteïna VEGF que actua com a estimulador de l'angiogenesis pot tenir un paper important, essent un biomarcador tant pel diagnòstic com pel control de l'activitat de la malaltia.

La polineuropatia és el símptoma de debut en fins el 50% dels pacients amb síndrome de POEMS. Es tracta d'una neuropatia perifèrica, ascendent, simètrica i amb afectació tant sensitiva com motora. Per les seves característiques, aquests pacients sovint és diagnostiquen erròniament d'altre polineuropaties desmielinitzant com la polineuropatia inflamatòria crònica desmielinitzant (CIDP), la relacionada amb gammapatia monoclonal de significat incert (MGUS) o amb mieloma múltiple o la neuropatia de cadenes lleugeres. Totes elles tenen en comú el fet de ser simètriques, presentar una patró desmielinitzant i d'objectivar-se sovint una dissociació albúminocitològica. És important fer un bon diagnòstic ja que presenten diferents tractaments etiològics i de suport, podent comportar toxicitat i empitjorament del quadre. És més, en pacients amb el diagnòstic de CIDP que no responen al tractament, sempre s'ha de descartar un síndrome de POEMS. Per tal de poder fer el diagnòstic diferencial amb aquestes neuropaties s'ha de realitzar, a més de l'estudi bàsic amb una analítica amb l'estudi etiològic i EMG, un estudi radiogràfic d'ossos complet, mesurar el VEGF

en sang[3] i realitzar una biòpsia òssia. La pacient del cas, presenta criteris electrófisiològics per tenir tant una CIDP com un POEMS i no presenta lesions òssies escleròtiques. Dins l'estudi, faltaria demanar VEGF per a donar força al diagnòstic que s'hauria de trobar elevat (> 200 pg/ml) i realitzar una biòpsia de medul·la òssia que mostraria hiperplàsia megacariocítica o agregats de megacariòcits (54-93%). Es podria completar també amb un fons d'ull o estudi oftalmològic per descartar papil·ledema que es troba present en un terç dels pacients i es relaciona amb mal pronòstic.

En l'estudi neurofisiològic, en els pacients amb síndrome de POEMS s'objectiva un alentiment de la conducció que és predominant en segments més intermedis del nervi en comparació amb el CIDP en el que el presenten a nivell distal i tenen més atenuació dels potencials d'acció en extremitats inferiors que en superiors. Presenten un patró de desmielinització major en extremitats inferiors i en el tronc nerviós. En contrast amb el CIDP, rarament presenten bloqueig de la conducció i tenen major perduda axonal[4].

La supervivència d'aquest pacients amb tractament adequat és d'aproximadament 14 anys. S'han descrit com a marcadors de mal pronòstic el dits en baqueta de timbal, clínica d'extravasació vascular (edemes, ascites), símptomes respiratoris o hipertensió pulmonar.

Finalment, el tractament del síndrome de POEMS depèn de l'extensió de la infiltració de cèl·lules plasmàtiques a la cresta ilíaca. El tractament amb radiació és el recomanat en aquells pacients sense cèl·lules clonals en la medul·la òssia i menys de 3 lesiones òssies. Quan la malaltia és més extensa, es realitza tractament sistèmic però donat que no existeixen estudis randomitzats, les recomanacions estan basades en series de casos o casos aïllats. La teràpia més estudiada és l'alquilant (Melphalan) juntament amb dexamentasona i transplantament de cèl·lules mare de sang perifèrica. Tot i que existeix una relació entre la resposta terapèutica i el descens del VEGF, s'han obtingut millors resultats amb les teràpies dirigides contra el trastorn clonal de cèl·lules plasmàtiques que amb tractaments anti-VEGF com el Bevacizumab.

En definitiva, la pacient presentada en el cas podria tenir un síndrome de POEMS i la prova analítica que faltaria per confirmar el diagnòstic seria el VEGF.

TAULA 1

Criteris majors obligatoris	Polineuropatia (típicament desmielinitzant)
	Trastorn proliferatiu de cèl·lules plasmàtiques monoclonals (quasi sempre lambda)
Altres criteris majors (es requereix un)	Malaltia de Castleman
	Lesions òssies escleròtiques
	Elevación de Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)
Criteris menors	Organomegalia (esplenomegàlia, hematomegalia, limfadenopatia)
	Volum extravascular augmentat (ascitis, edemes o vessament pleural)
	Endocrinopatia (adrenal, tiroidea, pituitaria, gonadal, paratiroidea, pancreàtica)
	Afectació de la pell (hiperpigmentació, hipertricosis, hemangioma glomeruloid, acrocianosi, flushing, ungles blanques)(quasi sempre lambda)
	Papiledema
	Trombocitosis/ policitemia
Altre símptomes i signes	Dits en bastó de timbal, hiperhidrosis, hipertensió pulmonar o patró restrictiu, nivells baixos de vitamina B12, diarrea

BIBLIOGRAFIA

1. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organome- galy, endocrinopathy, M protein, and skin changes: The POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. Medicine 1980;59:311–322.
2. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2014;89: 213-223.
3. Souza AD, Hayman SR, Buadi F, et al. Brief report: the utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. Blood. 2014;118:4663-4666.
4. Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012;83:476-479

RESSOLUCIÓ DEL CAS

Dr. Jordi Ciurans
Servei de Neurologia
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Finalment des del laboratori d'Hematologia es va confirmar la presència d'una banda monoclonal IgG λ.

Estàvem, doncs, davant d'una pacient amb una poliradiculoneuropatia desmielinitzant associada a una gammapatia monoclonal IgG λ, que a més presentava una hepatoesplenomegàlia, un hipotiroïdisme subclínic i una trombocitosi. Dins les neuropaties paraproteïnèmiques, el tipus de gammapatia i el conjunt de dades clíniques orientaven al diagnòstic de síndrome de POEMS (sigles provinents de l'anglès Polyradiculoneuropathy [poliradiculoneuropatia], Organomegaly [organomegàlia], Endocrinopathy [endocrinopatia], Monoclonal plasma cell disorder [trastorn monoclonal de cèl·lules plasmàtiques], Skin changes [canvis a la pell])[1-3]. Tot i així, amb les dades obtingudes fins aquell moment, el diagnòstic encara no es podia confirmar.

La síndrome de POEMS es un trastorn paraneoplàsic associat a una discràsia de cèl·lules plasmàtiques. És una patologia poc freqüent amb una prevalença de 0,3 pacients per cada 100.000 habitants. La confirmació del diagnòstic de la síndrome de POEMS requereix els següents criteris[4]:

Criteris majors obligatoris (es necessiten els dos):

1. Polineuropatia (típicament desmielinitzant)
2. Gammapatia monoclonal (majoritàriament λ)

Altres criteris majors (se'n necessita un):

1. Malaltia de Castleman (hiperplàsia angiofol·licular limfàtica)
2. Lesions òssies escleròtiques
3. Elevació del VEGF (factor de creixement de l'endoteli vascular)[5,6]

Criteris menors (se'n necessita un):

1. Organomegàlia (esplenomegàlia, hepatomegàlia o limfadenopatia)
2. Extravasació plasmàtica (edema, vessament pleural o ascites)
3. Endocrinopatia (adrenal, tiroïdal, pituïtària, gonadal, paratiroïdal i pancreàtica): deguda a l'alta prevalença de diabetis mellitus i de malaltia tiroïdal, la seva presència aïllada no és suficient com a criteri diagnòstic.
4. Canvis de la pell (hiperpigmentació, hipertricosi, hemangiomes glomeruloides, plètora, acrocianosi, flushing i ungles blanquinoses).
5. Papil·ledema
6. Trombocitosi/policitèmia

La nostra pacient complia els dos criteris majors obligatoris (polineuropatia i gammapatia monoclonal) i tres del criteris menors (organomegàlia, endocrinopatia i trombocitosi). Faltava, per tant, la presència d'un criteri major. Per aquest motiu es van sol·licitar els nivells de factor de creixement vascular endotelial en plasma (VEGF) que estaven elevats (2.400 pg/ml), confirmant així el diagnòstic de síndrome de POEMS. L'aspirat de moll d'òs va mostrar un infiltrat limfoplasmocitari, amb un immunofenotipat que mostrava poblacions limfocitàries de distribució normal. Les radiografies seriades òssies no mostraven lesions.

A part dels criteris diagnòstics establerts, la nostra pacient presentava una pèrdua de pes important, que pot ser present fins en un 37% dels casos.

El tractament de la síndrome de POEMS varia en funció de la presència d'infiltració de cèl·lules plasmàtiques monoclonals al moll de l'os. Quan el pacient presenta un plasmocitoma solitari i no existeix infiltració al moll de l'os, el tractament és la radioteràpia local. Quan es demostra infiltració del moll de l'os o existeixen més de dues lesions òssies el tractament és la teràpia sistèmica (aquesta inclou immunomoduladors, immunosupressors, el transplantament de progenitors hematopoètics (TPH), inhibidors del proteosoma com el bortezomib i alguns anticossos monoclonals). Les immunoglobulines endovenoses (IgEV) i la plasmafèresis són tractaments emprats en els neuropaties disimmunes, tot i que en el cas de la síndrome de POEMS la seva utilitat no ha estat establerta[7].

En el moment inicial i a l'espera d'un diagnòstic definitiu, la nostra pacient va ser tractada amb IgEV.

Tot i l'administració concomitant d'heparina de baix pes molecular a dosis profilàctiques, la pacient va presentar un infart agut de miocardi amb elevació de ST al finalitzar la primera infusió (5 grams de IgEV) (Figura 1). La coronariografia va mostrar un trombe suboclusiu a l'artèria coronària descendent anterior proximal (Figura 2) pel que es va implantar un stent convencional, evolucionant favorablement. Les complicacions trombòtiques del tractament amb IgEV són àmpliament conegudes. Encara que a la pràctica clínica habitual no són freqüents, a la literatura s'estima que fins a un 13% dels pacients tractats amb IgEV poden presentar complicacions tromboembòliques independentment de la malaltia de base. Es postula que el risc és més alt en les primeres infusions i quan existeixen factors de riscs cardiovasculars, malaltia coronària o immobilització. Com a possibles mecanismes fisiopatogènics s'ha plantejat el vasoespasme, la hiperviscositat plasmàtica creada per les IgEV i la possible contaminació dels productes de IgEV amb factors de coagulació[8-11]. La nostra pacient no presentava factors de risc cardiovascular ni tenia malaltia coronària coneguda, tot i que presentava una trombocitosi franca que va poder afavorir l'esdeveniment.

Un cop superat l'infart agut de miocardi, es va decidir no reiniciar el tractament amb IgEV. Es va realitzar tractament amb plasmafèresi (5 sessions) i posteriorment tractament amb corticoides i ciclofosfamida, sense resposta clínica. La pacient va empitjorar progressivament fins a presentar una debilitat severa per a la flexió dorsal i plantar amb debilitat proximal de les extremitats inferiors i una atàxia molt marcada. Donada la progressió clínica, conjuntament amb el servei d'Hematologia es va decidir finalment procedir al TPH, però la evolució va ser tòrpida i la pacient va ser èxitus unes setmanes més tard, un any després del diagnòstic de la malaltia.

Figura 1

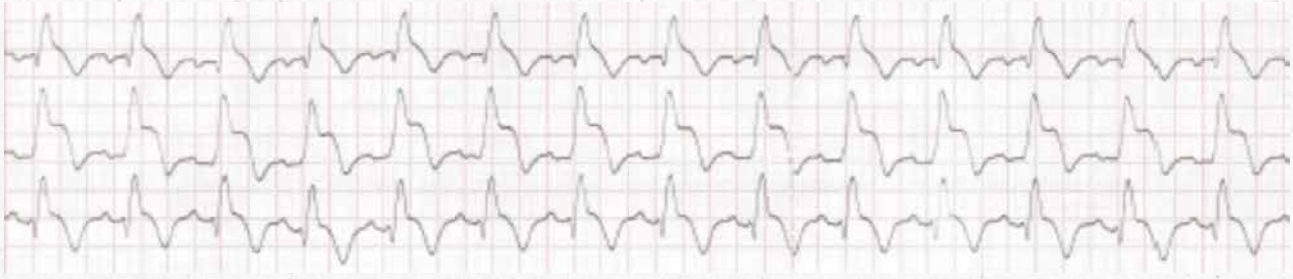
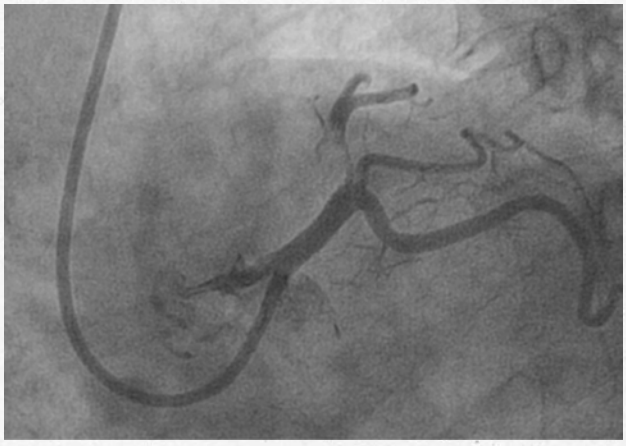


Figura 2



BIBLIOGRAFIA

1. Rojas-García R, Gallardo E, Illa I. Paraproteinemic neuropathies. Presse Med. 2013; 42: e225–e234.
2. Rinaldi S, Bennett DLH. Pathogenic mechanisms in inflammatory and paraproteinaemic peripheral neuropathies. Curr Opin Neurol 2014, 27:541 – 551.
3. Méndez-Herrera CR, Cordoví-Rodríguez D. Sindrome POEMS: revisión de la bibliografia. Rev Neurol 2011; 53(1): 44-50.
4. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 uptade on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2014 Feb; 89(2): 214-23.
5. D'Sousa A et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. Blood. 2011; 118: 4663-4665.
6. Nobile-Orazio E, Terenghi F, Gianotta C, Gallia F, Nozza A. Serum VEGF levels in POEMS syndrome and in immune-mediated neuropathies. Neurology. 2009 Mar 17;72(11):1024-6.
7. Join Task Force of the EFN and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. J Peripher Nerv Syst. 2010; 15:185–195.
8. Rajabally YA, Kearney DA. Thromboembolic complicactions of intravenous immunoglobulin therapy in patients with neuropathy: a two year study. J Neurol Sci. 2011 Sep 15;308(1-2):124-7.
9. Caress JB, Hobson-Webb L, Passmore L et al. Case-control study of thromboembolic events associated with IV immunoglobulin. J Neurol. 2009 Mar;256(3):339-42.
10. Dalakas MC. High-Dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. Neurology. 1994 Feb;44(2):223-6.
11. Funk MB, Gross N, Gross A et al. Thromboembolic events associated with immunoglobulin treatment. Vox Sang. 2013 Jul;105(1):54-64.

L'ENTREVISTA

Dra. Mar Carreño

Unitat d'Epilèpsia de l'Hospital Clínic Barcelona

BREU BIOGRAFIA

La Dra. Carreño es va llicenciar en Medicina a la Universitat de Navarra. Posteriorment es va formar com a resident en Neurologia en la Clínica Universitària de Navarra. Va continuar la seva carrera professional realitzant una estada formativa de 2 anys de durada en EEG i Epilèpsia a la Cleveland Clinic Foundation. L'any 2002 es va incorporar com a especialista a la Unitat d'Epilèpsia de l'Hospital Clínic. Des de llavors lidera la recerca i l'assistència en aquest hospital en el camp de l'epilèpsia, sent responsable del programa clínic i quirúrgic d'epilèpsia refractària, referència a nivell nacional i també europeu.

Què la va fer decidir-se a fer Neurologia?

Em va agradar la Neurologia des que vaig tenir l'oportunitat d'estudiar-la en la carrera. El que sabem del funcionament cerebral i la correlació entre les lesions i els símptomes dels pacients em va semblar fascinant. La Neurologia era (i segueix sent) també tot un repte per a l'exercici professional perquè hi havia molt que investigar i descobrir per poder tenir tractaments més efectius. Després vaig tenir oportunitat d'aprofundir en la cura dels malalts neurològics sent alumna interna de Neurologia durant el meu últim any de carrera, amb el Pepe Obeso com a tutor. Aquí vaig acabar de decidir-me.

Com va triar dedicar-se a l'epilèpsia?

Em va agradar des de sempre l'epilèpsia perquè afecta a persones de totes les edats i perquè existeix una àmplia varietat de tractaments, des de múltiples fàrmacs fins a la cirurgia. I a diferència d'altres subespecialitats neurològiques, la majoria dels nostres pacients millora moltíssim amb la nostra intervenció i poden portar una vida normal. A més els epilèptolegs es podem combinar la consulta amb la lectura de EEG o l'anàlisi de crisi la qual cosa resulta molt variada i interessant.

Quina característica valora més en un Neuròleg?

Quan vaig estar als Estats Units em van dir que un bon metge hauria de tenir tres qualitats: 1.Availability 2. Afability 3. Ability. Ho comparteixo. El Neuròleg necessita ser competent, el més possible dins les seves possibilitats, però també ha d'enfrontar-se a cada malalt com si fos únic i estar disponible, ell o algú del seu equip, per ajudar-lo quan sorgeixin complicacions.

Quins consells donaria a un resident de Neurologia que estigués interessat en l'epilèpsia?

Doncs que es formi bé en EEG i video-EEG i que aprengui també epilèpsia infantil, ja que és una part imprescindible i fascinant de la nostra subespecialitat. I que és una bona elecció. Exercir com epileptòleg és molt gratificant.

Què destacaria com el major assoliment en el camp de l'epilèpsia durant la seva vida professional?

Assenyalaria dos: l'aparició de nous fàrmacs que es toleren molt bé i permeten un tractament crònic sense efectes secundaris, i l'avanç en les tècniques quirúrgiques, fent que cada vegada hi hagi més candidats a cirurgia amb menys seqüeles.

Quin creu que és el repte pendent en l'epilèpsia?

Aconseguir fàrmacs que a més de disminuir la

tendència a les crisis modifiquin el curs natural de la malaltia. I en el camp quirúrgic, el desenvolupament de tècniques poc invasives que permetin inactivar les xarxes epileptògenas sense realitzar resecció (o resecció mínima) de teixit cerebral.

De tots els projectes en els quals ha participat, de quin està més orgullosa i per què?

M'he sentit especialment orgullosa de les tesis doctorals que he dirigit, perquè signifiquen que he sabut transmetre a les persones que s'han format amb mi la passió per la recerca i pel treball ben fet.

Com creu que serà la vida del Neuròleg d'aquí 20 anys?

Espero que tingui més tractaments per a malalties que ara són incurables. També hi haurà una medicina més digitalitzada en la qual molts diagnòstics i teràpies es podran fer sense estar el Neuròleg físicament present. D'aquesta forma l'atenció especialitzada es farà accessible a un nombre major de pacients.

Si un fill seu li digués que vol ser metge i a més a més Neuròleg, el recolzaria, o li trauria del cap?

Afortunadament la meva filla vol ser Enginyera (riu). Si realment hagués volgut ser Neuròloga, per descomptat l'hauria recolzat, però crec que a Espanya ser metge t'exigeix molts anys i intens sacrifici i al llarg del procés vas a tenir amb freqüència la incertesa de si finalment podràs dedicar-te al que realment t'agrada. A més penso que en relació a altres professions i tenint en compte la nostra responsabilitat, els metges estem molt mal remunerats.

Amb quin Neuròleg, viu o mort, quedaria per fer un cafè?

Amb l'Oliver Sacks. He tingut l'ocasió de llegir les seves memòries i la seva carta de comiat al final de la seva malaltia i m'han impressionat la seva infinita curiositat per la ciència i la seva aproximació intensament humana als seus pacients i a la Neurologia en general.

Esculli una frase amb la qual se senti identificada.

Doncs mira, una frase de l'Eleanor Roosevelt: "Guanyem força, coratge i confiança per cada experiència en la qual realment ens parem a mirar a la por en la cara. Hem de fer el que creiem que no podem"

A quina ciutat li agradaria viure?

A Barcelona. Però també m'agradaria passar alguna temporada a Londres, perquè m'encanta la seva vida cultural.

Quin llibre ens recomanaria?

Sense dubte, una tetralogia que he llegit aquest estiu de l'escriptora italiana Elena Ferrante. El primer llibre es diu "L'amiga estupenda". Descriu d'una forma fascinant la relació de dues amigues molt diferents des de la infància fins a la vellesa a Nàpols. Quan vaig estar amb aquests llibres, literalment no podia deixar de llegir.

Quina pel·lícula ha vist més vegades?

M'agrada molt el cinema fantàstic i una de les meves pel·lícules favorites de tots els temps és "Matrix", la primera de la sèrie.

I finalment, com veu el futur de la Neurologia a Catalunya?

Catalunya sempre ha estat un referent internacional en Neurologia i aquí han estat i estan alguns dels millors Neuròlegs del món. Aquests Neuròlegs han creat escola i han tingut deixebles igual de brillants i lliurats, així que jo crec que les perspectives són excel·lents encara que inevitablement calgui bregar amb circumstàncies adverses derivades de la situació econòmica i de la complexitat de l'assistència sanitària especialitzada.

Dra. Judith Navarro

Hospital Clínic
Barcelona

RACÓ LITERARI

Dr. Adrià Arboix Editor adjunt

Anise Koltz (ciutat de Luxemburg, 1928)

(traducció: Vicent Alonso)

Arrossegat per gossos
el temps llisca
sobre una neu invisible
al seu trineu de ferro.
Si t'adorms
et travessarà.

Charles Bukowski (1920-1994)

(traducció: Eva Piquer)

Així que vols ser escriptor?

si no t'esclata de ben endins,
malgrat tot,
no ho facis.
si no és que et surt sense permís del cor
i de la ment i de la boca
i de les entranyes,
no ho facis.
si t'has d'asseure durant hores
amb la mirada fixa a la pantalla de l'ordinador
o encorbat damunt la màquina d'escriure
buscant paraules,
no ho facis.
si ho fas per diners o per fama,
no ho facis.
si ho fas perquè vols endur-te dones al llit,
no ho facis.
si has d'asseure't
i reescriure-ho una i altra vegada,
no ho facis.
si t'esgota només pensar a fer-ho,
no ho facis.
si estàs intentant escriure
com escriu qualsevol altre, oblida-ho.

si has d'esperar que et surti rugint de dins,
espera amb paciència.
si no et surt rugint mai, fes una altra cosa.
si primer has de llegir-ho a la teva esposa
o a la teva nòvia o al teu nòvio
o als teus pares o a qui sigui,
no estàs preparat.

no siguis com tants escriptors,
no siguis com tants milers de
persones que es diuen a si mateixes escriptors,
no siguis insuls i avorrit i pretensiós,
no et consumeixis en l'amor propi.
les biblioteques del món
badallen fins a adormir-se
amb gent així.
no t'hi afegeixis.
no ho facis.
si no et surt de l'ànima
com un coet,
si no és que no fer-ho
pogués dur-te a la bogeria,
al suïcidi o a l'assassinat,
no ho facis.
si no és que el sol de dins teu
et crema els budells, no ho facis.

quan sigui de debò el moment,
i si has estat elegit,
passarà per si mateix
i seguirà passant fins que et moris
o fins que es mori en tu.

no hi ha cap altre camí.

i no n'hi ha hagut mai cap més.

Versió original: So you want to be a writer?

Dr. Raúl Pelayo, Institut Guttmann

Ludwig Guttmann

una història revolucionària

És difícil (i la majoria de les vegades injust) personalitzar qualsevol avenç significatiu en la ciència i més concretament en la medicina. No obstant, en el cas del Dr. Guttmann es podria afirmar que la seva tasca professional va suposar un abans i després en el tractament dels pacients amb una lesió medul·lar. Avui dia les unitats de lesió medul·lar segueixen en l'essencial l'esquema operatiu que va desenvolupar Guttmann als anys quaranta.

El tractament de la lesió medul·lar abans de la II Guerra Mundial

Tant en escrits conservats de l'Antic Egipte com en alguns atribuïts a Hipòcrates ja es fa esment de la lesió medul·lar. No hi ha res que clarifiqui més el pronòstic i l'actitud del metge davant la mateixa que el que sentència el famós Papir Smith (1600 a.C.): "dolència per no tractar". I és que realment, fins ben entrat el passat segle, la lesió medul·lar traumàtica tenia un pronòstic infaust, amb una agonia proporcional al nivell de la lesió.

Fins al segle XX, aquesta va ser l'actitud que la majoria dels metges van prendre en relació al traumatisme medul·lar, encara que no van faltar les més diverses intervencions, moltes de les quals avui serien definides com cruels. La I Guerra Mundial va suposar un punt d'inflexió en l'estudi d'aquestes lesions, realitzant-se les primeres publicacions veritablement científiques sobre elles. Aquests estudis se centraven principalment en la descripció clínica de les complicacions associades i la seva prevalença, així com en avaluar la supervivència dels pacients. Ja llavors es van identificar dues de les complicacions amb més morbimortalitat: la úlceres a les zones de pressió i les infeccions urinàries. Tota aquesta compilació de coneixement no va comportar un canvi pronòstic (només trobem supervivències de llarga durada en pacients amb lesions incompletes). No obstant això, va ser en el període d'entreguerres quan es van establir les bases que servirien per donar un nou enfocament al tractament de la lesió medul·lar: millora del coneixement de la fisiologia i anatomia del sistema nerviós, el descobriment de la penicil·lina etc.

Orígens i carrera a Alemanya

Ludwig Guttmann va néixer el 1899 a Tost, una població de l'Alta Silèsia pertanyent llavors a la jove Alemanya (avui dia Toszek, Polònia), en el si d'una família jueva. Va iniciar els seus estudis de medicina a Breslau, encara que finalitza el Doctorat de Medicina a la Universitat de Friburg el 1924. Finalment, el 1929 va tornar a la Universitat de Breslau per treballar en el departament de qui es pot considerar el seu veritable mestre, Otfrid Foerster. El Dr. Foerster, entre altres mèrits va descriure el test d'hiperventilació per a l'estudi de l'epilèpsia, va realitzar el primer EEG d'un pacient amb un tumor, va realitzar les primeres cirurgies de l'epilèpsia i va descriure la citoarquitectura del còrtex. Com anècdota biogràfica cal recordar que va ser convidat pel govern soviètic

per atendre al Lenin després de patir un ictus. Però a més, i aquesta és la dada que concretament ens interessa, va ser el primer a descriure els dermatomes (fruit d'aquest coneixement va realitzar la primera rizotomia per tractar l'espasticitat) i va realitzar treballs en què advocava per la introducció de la rehabilitació en neurologia. Els últims anys de la vida de Otfrid Foerster (va morir el 1941) no van ser gens còmodes sota el domini nazi, tenint en compte el seu matrimoni amb una jueva i el seu historial de pacients.

Guttmann es convertirà en el principal continuador de l'obra del Dr. Foerster, però l'arribada dels nazis va comportar la prohibició d'exercir com a metge als jueus, més enllà que amb els propis jueus. En 1937 va ser nomenat director mèdic de l'Hospital Jueu de Breslau. Podem afirmar que aquí trobem un altre punt d'inflexió en la seva vida professional, que ens dóna claus per explicar la seva tasca posterior. La seva capacitat de gestió en l'adversitat queda reconeguda en el Kristallnacht (la nit dels vidres trencats), en la qual Guttmann ordena que s'admeti a l'hospital a tota persona que ho sol·liciti, podent salvar de la deportació als camps de concentració a la negociació posterior amb la Gestapo a 60 de les 64 persones admeses.

Inicialment no va mostrar el desig de fugir d'Alemanya, creient com molts altres jueus que la situació de degradació anava a ser temporal. Com sabem, els esdeveniments se succeïen mostrant el contrari. L'oportunitat d'aconseguir un visat per a ell i la seva família va venir d'una sol·licitud del dictador de Portugal, Salazar. Un familiar (un amic segons altres fonts) de Salazar requeria la valoració d'un neurocirurgià expert en la medul·la espinal. El prestigi que encara mantenia Gutmmann va fer que se li permetés viatjar a Portugal per atendre el cas. Amb el visat obtingut i l'ajuda de l'associació benèfica Council for Assisting Refugee Academics (CARA) va poder fugir al Regne Unit, país on va desenvolupar la resta del seu treball mèdic.

Sir Ludwig Guttmann

Fins a 1943 Guttmann va realitzar diferents treballs, gairebé tots ells relacionats amb la lesió medul·lar. Finalment el Govern Britànic li va encomanar obrir una unitat per atendre els lesionats medul·lars de la guerra a l'Hospital de Stoke Mandeville a Buckinghamshire (relativament a prop de Londres). És en aquest moment quan va poder començar a aplicar tot el bagatge de coneixement científic i organitzatiu acumulat fins llavors. Comptava amb nous elements que feien propici aquest moment per canviar el paradigma del tractament de la lesió medul·lar: D'una banda, el descobriment de la penicil·lina i per una altra els treballs de Donald Munro, un metge nord-americà que als anys 30 va crear una unitat de lesionats medul·lars a Boston, amb una contribució molt important en aspectes com el maneig de les úlceres per pressió .

Gutmmann creu que ha arribat el moment no només de canviar-hi el pronòstic vital de la lesió medul·lar, sinó d'integrar a la societat (en àmbits tant participatius com laborals) a aquests pacients. Per a això cal contemplar una rehabilitació integral, definint un model organitzatiu basat en els següents punts:

- L'equip ha d'estar encapçalat per un metge responsable i amb dedicació laboral per aquest objectiu (fins llavors, atès el pronòstic infaust d'aquests pacients, els metges només tenien una dedicació tangencial i pal·liativa).
- Tant la infermeria com els terapeutes han de també estar implicats en aquesta tasca, no dispersos en serveis diferents.
- És la tasca de l'equip no només tractar la fase més aguda de la lesió i les seves complicacions, sinó també planificar la seva reintegració domèstica i social.
- I s'ha d'establir a la llarga un control d'aquests pacients amb revisions periòdiques.

A nivell més clínic i científic Guttmann va a aplicar o iniciar diferents tècniques que suposaven un canvi en les pràctiques habituals dels professionals amb els que va iniciar el seu treball a Stoke Mandeville. Podem destacar entre d'altres:

- La sistematització de les mobilitzacions periòdiques.
- Atendre el problema de la bufeta neurògena amb la introducció dels cateterismes intermitents.
- El 1947 al costat de Walsh va descriure com la neostigmina intratecal podia provocar ereccions i ejaculacions en pacients que l'havien perdut per la lesió.
- Gran part dels últims treballs científics es van dirigir a conèixer millor les disfuncions autonòmiques i més concretament la disreflexia.

HISTÒRIES DE LA HISTÒRIA DE L'SCN

Cal constatar d'altra banda que Guttmann era partidari d'un tractament conservador de la lesió vertebral després de produir el traumatisme. Actualment, amb els avenços del coneixement quirúrgic de què disposem, la pràctica habitual sol ser l'oposada (fixació instrumental).

Malgrat les dificultats inicials, la tasca d'Guttmann va ser valorada positivament per les autoritats britàniques, convertint a tot l'hospital de Stoke Mandeville en centre nacional de referència per al tractament de la lesió medul·lar en 1951. Des de llavors aquest model organitzatiu i hospitalari és el que s'ha implantat en tots els països per al maneig d'aquestes lesions.

Malgrat tot el comentat amb anterioritat, si un introdueix en el cercador "Ludwig Guttmann" trobareu que el principal mèrit que se li atribueix és el de ser "pare dels Jocs Paraolímpics". Ell de seguida va descobrir que l'esport era una manera eficaç i divertida d'integració, socialització i de manteniment de l'estat físic de les persones amb lesió medul·lar. Coincidint amb l'any en què se celebraven els Jocs Olímpics de Londres (1948), va organitzar els primers Jocs de Stoke Mandeville, el germen dels actuals Jocs Paralímpics. El 1952 ja participaven en ells 130 competidors de diferents països, sent finalment l'any 1960, coincidint amb l'Olimpíada de Roma, adoptats pel Comitè Olímpic Internacional.

Gutmann (anomenat 'Poppa' pels seus pacients), que ja s'havia nacionalitzat britànic el 1945, va rebre diversos premis i reconeixements, entre els quals cal destacar el seu nomenament com a membre de la Royal Society o com a cavaller en 1966. En 1961 va ser nomenat President de la International Medical Society of Paraplegia, l'actual International Spinal Cord Society (Iscos), la principal societat científica del món dedicada al coneixement de la lesió medul·lar. També va ser el primer editor de la revista oficial d'aquesta organització, Paraplegia (avui dia Spinal Cord).

Ludwig Guttmann va morir el 1980, després d'haver patit un infart cardíac uns mesos abans. El 2012, coincidint amb els Jocs Olímpics i Paralímpics de Londres, es van realitzar diferents homenatges a la seva figura. Entre tots, aconsellaria fer una ullada a la pel·lícula produïda per la BBC, The Best of Men, on queden reflectits els esforços inicials del Dr. Guttmann per aconseguir que s'acceptessin les seves idees en el tractament de la lesió medul·lar, així com la creació dels primers jocs de Stoke Mandeville.

El Dr. Guttmann a l'inauguració de l'Institut Guttmann al barri de La Sagrera (Barcelona, 1965)

Guttmann i Catalunya

Per tancar el cercle d'aquesta història cal explicar l'empremta que el Dr. Guttmann ha tingut a Catalunya. Aquesta història comença amb l'accident de trànsit que va patir Guillermo González Byass el 1958 que el va deixar tetraplègic. Després de l'accident va buscar infructuosament a Catalunya i Espanya (ell residia a Barcelona) professionals que li poguessin ajudés a afrontar les conseqüències d'aquest accident. Finalment va viatjar a Stoke Mandeville, on va romandre 11 mesos en tractament rehabilitador seguint, lògicament, el sistema desenvolupat per Guttmann. En tornar a Barcelona, es va proposar crear un centre hospitalari que pogués atendre pacients medul·lars amb les tècniques que ell havia pogut rebre a Anglaterra gràcies als seus mitjans econòmics. Així, el 27 de novembre de 1965, es va inaugurar el primer centre a Espanya dedicat al tractament rehabilitador de les persones amb una lesió medul·lar. El centre es va situar en un antic hospital en desús, l'Hospital de la Magdalena (que havia estat dedicat a malalties venèries), al barri de la Sagrera de Barcelona i en honor al Dr. Guttmann va adoptar el seu nom. El mateix Dr. Guttmann va acudir a la inauguració del centre. El Dr, Miquel Sarrias Domingo (1930-2002), traumatòleg i cirurgià ortopeda deixeble del Dr. Trueta a Oxford, va ser el primer director mèdic de l'Institut Guttmann.

EL CATALÀ NEUROLÒGIC ÉS FÀCIL

La ela geminada

La ela geminada es troba, sobretot, en mots cultes (presos directament del llatí o del grec) que ja tenien doble ela (com, per exemple, al·licient, cèl·lula, col·laborar, col·lecció, col·loqui, excel·lent, il·legal, il·lusió, il·lustre, intel·ligent, medul·la, mil·límetre, sol·licitar, etc.).

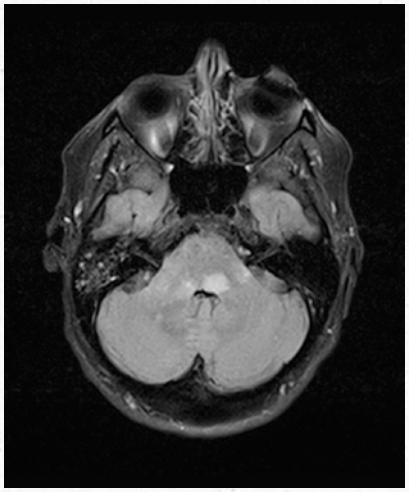
Nomenclatura sistema nerviós

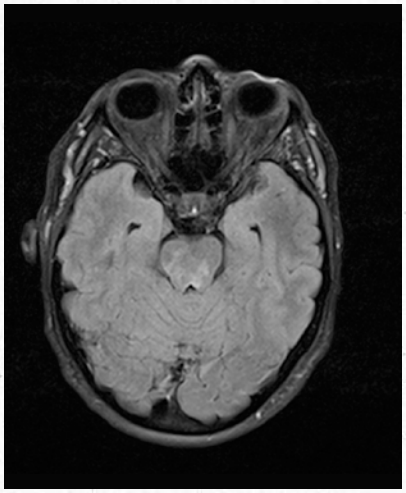
En la nomenclatura del sistema nerviós apareix principalment en aquests mots:

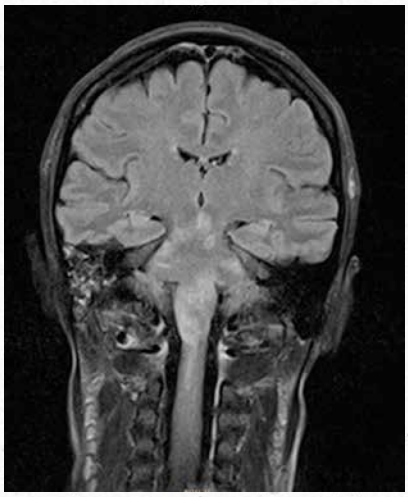
- La cèl·lula nerviosa i les neurofibril·les
- El globus pàl·lid i els derivats pal·lidal, pal·lidectomia
- El cos mamil·lar de l' hipotàlem i el fascicle mamil·lo-tegmentari
- Tots els derivats de cerebel: cerebel·lós, cerebel·losa, cerebel·lo-rúbric, espino-cerebel·lós.
- Els nervis maxil·lar, axil·lar.
- La papil·la òptica i les prolongacions papil·lars de les papil·les gustatives.

Dr. Adrià Arboix
Editor adjunt
Hospital Sagrat Cor, Bacelona

REPTE EN NEUROIMATGE







Se trata de una mujer de 47 años con antecedentes de hipotiroidismo, probable hepatitis aguda por virus G a raíz de un viaje reciente a Vietnam, con resolución clínico-analítica y Lupus Eritematoso Sistémico diagnosticado en 2005. Había realizado tratamiento con hidroxicloroquina, micofenolato y prednisona, estando actualmente en tratamiento con azatioprina aunque reconocía un seguimiento irregular del mismo.

Consulta por cuadro de inestabilidad de la marcha con vómitos y parestesias hemifaciales derechas de 7 días de evolución. Posteriormente se añade parálisis facial periférica izquierda, diplopía binocular y disfagia incipiente asociado a febrícula de 37.5°C.

A la exploración física en urgencias destaca fiebre de 38.2°C, nistagmus horizonto-rotatorio inagotable a la con fase lenta a la derecha, hipoestesia hemifacial y cervico-braquial derechas, paresia facial periférica izquierda, paresia de nervio hipogloso derecho, signo de Babinski bilateral, marcha atáxica con lateralización a la derecha con Romberg negativo.

Analíticamente destaca anemia normocítica con Hb 11.8 g/dL y PCR 0.08 mg/dL. Se realiza un primer análisis bioquímico de LCR que muestra 5 leucocitos, glucosa 60 mg/dL, proteínas 35 mg/dL, ADA<2. Tinción de gram negativa. Se realiza TC craneal urgente que no muestra alteraciones. Se decide ampliar estudio mediante RM cráneo-cervical urgente.

Dra. Elena Fonseca Hernández &
Dr. Jorge Hernández Vara

Servei Neurologia
Hospital Universitari Vall d´Hebron
Hospital Clínic de Barcelona

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

SOLUCIÓ AL REPTE EN NEUROIMATGE DEL BUTLLETÍ 30

Belén Pérez-Dueñas, Mónica Rebollo, Jordi Muchart i Dario Ortigoza
Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat
Begoña Azua
Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca

This patient was diagnosed with bilateral striatal necrosis and basal ganglia calcifications in the context of an acute or subacute onset of a dystonic motor disorder. A gene panel focused on striatal necrosis disclosed the missense p.Pro193Ala and the frameshift p.Gly730CysfsTer60 mutations in combined heterozygosis in ADAR1.

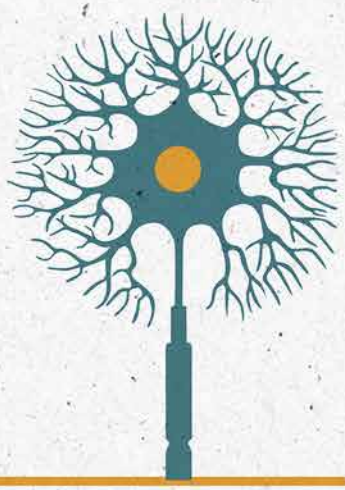
In 2012, ADAR1 mutations were described in the context of the early-onset encephalopathy Aicardi-Goutières syndrome, associated with the presence of intracranial calcification, white matter disease and severe developmental delay (Rice et al., 2012). Subsequently, in 2014, mutations in ADAR1 were also shown to underlie cases of apparently non-syndromic bilateral striatal necrosis, and of isolated spastic paraparesis with normal neuroimaging (Livingston et al., 2014).

Our clinical and radiological findings highlight the propensity of ADAR1-related disease to incur basal ganglia dysfunction, and the value of basal ganglia calcification, frequently only appreciated on computed tomography, as a diagnostic indicator. More generally, mutations in ADAR1 should be thought of in the context of a motor disorder characterised by spasticity and dystonia. The onset of disease can occur after a period of normal development, sometimes associated with a rapid loss of skills, or a much slower progression over many years.

Loss-of-function mutations in ADAR1 have been classified within the so-called type I interferonopathy grouping, a novel set of inborn errors of immunity where it is proposed that an upregulation of type I interferon signalling is central to disease pathogenesis. There is strong evidence that interferon is a neurotoxin, and some authors speculate that the acute degeneration of striatal tissue seen in many patients with ADAR1 mutations may relate to the rapid induction of interferon generation and apoptosis triggered by a neurotropic virus.

Rice, G.I., P.R. Kasher, G.M. Forte, N.M. Mannion, S.M. Greenwood, M. Szynkiewicz, et al. Mutations in ADAR1 cause Aicardi-Goutieres syndrome associated with a type I interferon signature. Nat Genet 2012; 44: 1243-1248.

Livingston, J.H., J.P. Lin, R.C. Dale, D. Gill, P. Brogan, A. Munnich, et al. A type I interferon signature identifies bilateral striatal necrosis due to mutations in ADAR1. J Med Genet 2014; 51: 76-82.



Societat Catalana de Neurologia

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