

ISSN 2013-1186

NÚMERO

33

JULIOL
2017

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. Resum XXI reunió anual de l'SCN	7
4. Celebració del Bicentenari de Parkinson	11
5. Articles especials Bicentenari de Parkinson	13
6. La controvèrsia	20
7. En el punt de mira	28
8. Article de revisió	30
9. Neurologia Catalana al món	38
10. El racó del resident	52
11. L'entrevista al Dr. Jordi Peña Casanova	56
12. Homenatge al Dr. Carles Roig	58
13. El racó literari	61
14. Històries de la història de la neurologia catalana	63
15. El català neurològic és fàcil	68
16. Repte en neuroimatge	69

MEMBRES D'HONOR

Dr. Josep M^a Aragonés Ollé
Dr. Lluís Barraquer-Bordas
Dr. Agustí Codina Puiggrós
Dr. Emilio Fernández-Alvarez
Dr. Josep M^a 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**

Dr. Miguel Ángel Rubio **Tresorer**
Dra. Judith Navarro **Vocal**
Dr. Jordi Díaz Manera **Vocal**

COMITÈ EDITORIAL

Dr. Yaroslau Compta **Editor en Cap**
Dr. Francesc Purroy
Dr. Adrià Arboix

Dra. Judith Navarro
Dr. Raúl Pelayo

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 Caballol **Secretària**

COGNICIÓ I CONDUCTA

Dr. Albert Lladó **Coordinador**
Dr. Gerard Piñol **Secretari**

EPILÈPSIA

Dr. Eveli Peral **Coordinador**
Dr. Santiago Fernández **Secretari**

NEUROMUSCULAR

Dr. Miguel Ángel Rubio **Coordinadora**
Dra. Anna Pellisé **Secretari**

SECRETARIA TÈCNICA

Rosa Roda / Mireia Cañadas **Supòrt Serveis**
butlletiscn@supòrtserveis.com - scn@supòrtserveis.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

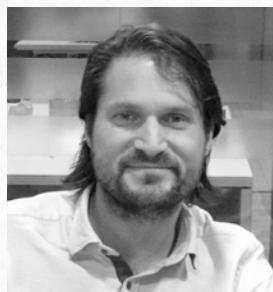
Benvolgudes sòcies i socis, amigues i amics,

Us presentem aquest nou Butlletí (i van 33) amb l'estiu ja ben entrat i molts de vosaltres anant o fins i tot ja tornant de les ben merescudes vacances.

En aquesta entrega trobareu sengles resums de dos events significats organitzats per la nostra societat la passada primavera: d'una banda el de la celebració del bicentenari de la publicació de la descripció original de la malaltia de Parkinson i d'altres efèmerides relacionades, que va tenir lloc el 10 d'abril a l'amfiteatre Gimbernat de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya; de l'altra, el resum de la XXI Reunió Anual de l'SCN celebrat al World Trade Center els dies 5 i 6 de maig.

A més, i seguint el fil del bicentenari i altres efèmerides del Parkinson tenim la sort de tenir en el present número tres articles especials signats per investigadors de primera línia en aquesta malaltia: els Professors Andrew J Lees (Londres), Eduard Tolosa (Barcelona) i Werner Poewe (Innsbruck), que ens escriuen sobre la figura de James Parkinson i de George Cotzias així com sobre el descobriment de l'alfa-sinucleïna, respectivament. Aquests articles es completen amb una mirada a la història de la "parkinsonologia" a casa nostra a càrrec del Dr. Romà Massot a la secció "Històries de la Història de la Neurologia Catalana".

Però com ve sent habitual a aquest Butlletí trobareu les seccions de la "Controvèrsia" (amb l'interessant debat sobre si cal o no tancar el foramen oval permeable com a prevenció d'ictus, a càrrec dels Dr. Xavier Freixa de l'Hospital Clínic i Dr. Joaquín Serena de l'Hospital Josep Trueta, respectivament), "En el punt de mira" (amb un comentari del Dr. Miguel Ángel Rubio sobre la recent publicació relativa a edavarone en el tractament de l'ELA) i l' "Article d'actualització" (on hem comptat amb l'estellar contribució de la Dra. Enza María Valente



Dr. Yaroslau Compta

Editor en cap

per revisar la genètica de la distonia), sense oblidar la "Neurologia Catalana al Món" on destaquem, d'entre moltes contribucions de neuròlogues i neuròlegs de casa nostra, l'anàlisi a l'any de l'eficàcia i seguretat de l'estudi REVASCAT, i els nous criteris diagnòstics tant de la paràlisi supranuclear progressiva com de la demència amb cossos de Lewy.

Igualment trobareu la solució del cas del "Racó del resident" del darrer número a càrrec de les Dres. Maria Serra i Carla Avellaneda de l'H. del Mar, després de la discussió que n'han fet la Dra. Celia Painous i el Dr. Fernando Fayos de l'H. de Sant Pau, a l'igual que la solució del Repte en neuroimatge del darrer número a càrrec del Dr. Álvarez, de l'H. Germans Trias i Pujol. Animeu-vos a enviar-nos el vostres "reptes en neuroimatge" per a properes edicions!

Com també us animem a llegir el "Racó literari" i la secció "El català neurològic és fàcil", a càrrec del nostre col·laborador (i expresident de l'SCN) Dr. Adrià Arboix.

Per últim dir que també celebrem en aquesta edició carreres inspiradores com la del Dr. Jordi Peña-Casanova (entrevistat per la Dra. Judith Navarro) i el Dr. Carles Roig (amb un resum de l'homenatge que el Grup d'Estudi de Cefalees va retre-li recentment, a càrrec de la Dra. Neus Fabregat), que esperem puguin seguir inspirant-nos.

I també ens acomiadem del Dr. Llibert Padró i el Dr. Joan Solé-Llenas (descansin en pau), a través de sengles "In memoriam" a càrrec dels Drs. Jordi Pascual i Miguel B. Royo.

Tot agraint com sempre la seva inestimable contribució a tots els autors que han participat en aquest número, esperem que gaudiu d'aquest Butlletí i d'un molt joiós estiu.

Una abraçada,

IN MEMORIAM



Dr. Llibert Padró i Ubeda

26/07/1937 - 21/04/2017

En Llibert Padró i Ubeda, va nàixer a Terrassa un 26 de juliol de l'any 1937, al bell mig de la Guerra Civil espanyola, exactament un any i un dia abans de l'inici de la batalla de l'Ebre, on el seu pare va morir lluitant per la República. Un dels fets que marcaria la seva trajectòria vital i els seus ideals.

La seva infància i joventut varen ser l'origen del que constituiria un dels referents durant tota la vida: la muntanya i la natura en totes les seves versions (muntanyisme, escalada, natura i història).

Va començar la carrera ja de gran, als 26 anys, a la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, a l'Hospital Clínic. Durant aquests anys, per pagar-se la carrera, treballa al centre psiquiàtric de la Santa Creu i posteriorment a la Clínica del Dr. Fuster. L'any 1970 va obtenir la llicenciatura.

De 1973 a 1977 va fer la residència al Servei de Neurologia de l'Hospital de la Vall d'Hebrón. Un cop acabada va accedir a la plaça de metge adjunt en el mateix Servei.

La seva activitat professional dintre de l'especialitat de Neurologia, va girar entorn el món de l'epilèpsia. L'any 1981 es va fer càrrec d'una de les primeres unitats d'Epilepsia al nostre país, que va dirigir durant 22 anys, fins a la seva jubilació l'any 2004, quan tenia 67 anys.

Fou coordinador del Grupo de Estudio de la Epilepsia de la Sociedad Española de Neurologia, on va defensar de forma fefaent la necessitat de crear unitats específiques per a l'estudi i tractament dels malalts epileptics.

Entre les seves aportacions cal esmentar la creació de l'Aula de debat en epilepsia que va dirigir des de 1998 organitzant reunions periòdiques amb neuròlegs dels centres hospitalaris dedicats a aquesta patologia.

Va contribuir en diverses publicacions i llibres en el camp de la epilepsia: Tractament dels status epileptics, crisis epileptica única o aïllada, Guia Terapèutica dels farmacs antiepileptics, etc.

En la seva Unitat varen formar-se els MIR de neurologia del mateix hospital i d'altres centres, alguns d'ells actualment responsables d'Unitats d'Epilepsia.

Per sobre de tot cal destacar a en Llibert Padró per el seu profund humanisme, que el va portar, entre altres coses, a emprendre la carrera de Filosofia, que va finalitzar el 1998, buscant respostes a les arrels de la naturalesa humana, definint-lo com a neurofilòsof. La seva estimació i respecte a tot allò relacionat amb les persones i la natura foren els pilars sobre els quals va construir la seva vida.

Tothom que va tenir l'oportunitat de conèixer-lo, especialment els companys i els residents de l'hospital, recordaran aquelles sortides a Montserrat i els seus coneixements d'aquesta muntanya, que va transmetre, obrint-los els ulls a nous horitzons.

Dr. Jordi Pascual i Calvet

President de l'SCN 1994-1996

IN MEMORIAM



Dr. Joan Solé Llenas

1923 - 2017

Llicenciat en Medicina a la Universitat de Barcelona l'any 1955, obté una beca d'ampliació d'estudis en Neurologia que li permet fer una estada a París, primer, a l'Hospital de la Salpêtrière i, posteriorment, l'Hospital de Sainte Anne al costat del professor Rugiero, neuroradiòleg i pioner d'aquesta especialitat a Europa.

Joan Solé-Llenas torna a Barcelona havent après unes tècniques fonamentals per la progressió de la Neurologia clínica i per l'aplicació de les tècniques quirúrgiques que encara no es practiquen a casa nostra. Comença a treballar al Servei del professor Agustí Pedro Pons a l'Hospital Clínic de Barcelona, sota la direcció Ramon Sales Vázquez.

L'any 1956, Solé-Llenas pràctica les primeres exploracions neuroradiològiques a Espanya. El 1962, amb l'experiència acumulada en els anys posteriors, publica el primer llibre de Neuroradiologia en llengua espanyola, obra que té una gran difusió en l'àmbit hispanoamericà.

Uns anys després, el 1968, el doctor Solé trasllada la seva activitat de l'Hospital Clínic a l'Institut Neurològic Municipal (INMB) de Barcelona a requeriment del seu director Bel-larmí Rodríguez Arias i del neurocirurgià Eduard Tolosa Colomer. El 1973, coincidint amb la celebració del Congrés mundial de Neurologia que se celebra a Barcelona, amb la presidència Antoni Subirana Oller, l'Institut Neurològic es trasllada a l'Hospital del Mar, tot i que ambdues institucions mantenen la seva independència.

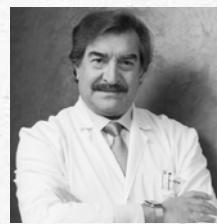
El 1974, Solé-Llenas és nomenat director del Servei de Neuroradiologia de l'INMB i del Servei de Radiodiagnòstic de l'Hospital del Mar. Tenint de col·laboradors els doctors JM Mercader, F Mirosa, R Dinares, R Roig i L Olba, durant uns anys, el doctor Solé desenvolupa una notable activitat científica per a la qual compta amb la col·laboració, entre

d'altres, del neurocirurgià Miguel Royo Salvador i el neuropatòleg Eduard Pons Tortella.

L'any 1967, en col·laboració amb el doctor Wackenheim, publica el tractat Diagnòstic neuroradiològic, reeditat el 1981, després d'obtenir una gran acollida en el món de la Neurologia europea i hispanoamericana. El 1975, Solé-Llenas proposa a la Delegació de Sanitat de l'Ajuntament de Barcelona la creació d'un Centre d'Estudi de la Circulació Cerebral dins l'INMB que genera múltiples treballs i reunions internacionals sobre Neuroradiologia funcional.

Amb la creació de la Unitat Docent Municipal de la Facultat de Medicina a l'Hospital del Mar l'any 1973, Solé-Llenas és designat professor numerari i cap del Departament de Medicina Clínica el 1985 i vicedegà de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma el 1986. Amb un especial interès per la patologia vascular cerebral, àrea en què realitza una gran aportació investigadora que s'inicia el 1982 amb la tesi doctoral Aportació del Radiodiagnòstic al coneixement de l'etiopatogènia de les lesions isquèmiques cerebrals. Després, amb Pons Tortella, efectuen treballs de classificació de les arteritis cerebrals i les lesions isquèmiques, uns estudis que li permeten establir una classificació -inèdita i acceptada- de les lesions arterítiques. A més, realitza diversos estudis sobre l'infart per lesió cel·lulofibrilar que, en l'època prèvia a l'escàner, permetien diferenciar aquesta lesió d'aspecte expansiu del tumor cerebral. Director de més d'una desena de tesis doctorals, l'és autor de diverses obres i articles en solitari o coautor que publica a les principals revistes de l'especialitat.

Distingit per la seva gran professionalitat i un caràcter afable, sincer i compromès, Joan Solé-Llenas és nomenat director de l'Institut Neurològic el 1985, càrrec que ocupa fins a la seva jubilació el 1989. Casat amb Maria Teresa Solanellas Ferrer, només un dels seus fills és metge, Oriol Solé Solanellas, tot i que l'especialitat que exerceix és la Cirurgia Cardiovascular.



**Dr. Miguel B. Royo
Salvador**

Fundació Chiari /
Escoliosi / Siringomièlia

XXI REUNIÓ ANUAL SCN



Dr. Raúl Pelayo

Secretari de la Junta de l'SCN

La XXI Reunió anual de la Societat Catalana de Neurologia es va celebrar a Barcelona, els dies 4 i 5 de maig, al mateix lloc que l'any passat: el Word Trade Center. Aquest any, encara que la durada només va ser de dos dies, va presentar canvis en el format amb l'objectiu de millorar la cohesió de la Societat, mantenint el desenvolupament dels grups d'estudi.

La reunió va comptar amb una xifra de 261 inscrits, fet que suposa un increment respecte a la passada edició. La reunió va mostrar dos blocs principals: així, el primer dia el protagonisme principal el van assumir els grups d'estudi (Vascular, Trastorns del moviment, Neuromuscular, Cefalees, Epilèpsia, Cognició-Conducta i Esclerosi Múltiple), mentre que en el segon les sessions van ser comuns buscant un repàs general de la neurologia actual.

Com ja és habitual el congrés es va iniciar, després de la protocol-lària inauguració, amb la conferència "Lluís Barraquer" a càrrec de la Dra. Montse Olivé. La Dra. Olivé va explicar de manera didàctica les seves últimes investigacions en el camp de la miologia i que estan servint per identificar noves entitats.

Posteriorment els grups d'estudi van desenvolupar els seus programes específics de forma paral·lela, incloent-hi, com l'any passat, una secció de comunicacions orals i una altra de ponències. Entre aquestes van destacar algunes protagonitzades per convidats de fora de Catalunya com el Dr. Javier Riancho (H. Marqués de Valdecilla) en el camp de la patologia neuromuscular, el Dr. Marcus Koch (Universitat de Calgary, Canadà) en el de l'esclerosi múltiple i la Professora Enza Maria Valente (Universitat de Pavia, Itàlia) en el de trastorns del moviment. També es van renovar els càrrecs del grup d'Epilepsia (amb Eveli Peral i Santiago Fernández) i de Neuromuscular (amb Miguel Ángel Rubio i Anna Pallisé). Finalment es van presentar 44 comunicacions orals repartides entre les sessions dels diferents grups.

Tampoc van faltar els simposi patrocinats en els quals es van abordar qüestions rellevants en camps com l'epilepsia i l'esclerosi múltiple i, de la mateixa manera

que en la reunió anterior, la taula rodona amb les associacions de pacients AVECE (ictus) i FEM (esclerosi múltiple). Per finalitzar la part científica de la primera jornada es van defensar els 47 pòsters acceptats, utilitzant el suport d'una pantalla electrònica. Com en ocasions prèvies, aquest format permet, especialment als residents i membres més joves de la societat, iniciar-se i afermar-se en les tasca de divulgar les seves experiències a la clínica diària i els seus treballs d'investigació.

Després de finalitzar la primera jornada es va celebrar el tradicional sopar de socis i, de manera gratificant per a tots, es va poder gaudir dels canvis en el format de la mateixa. Es va poder gaudir en el NEUROSOPAR d'una divertidíssima vetllada gràcies a la brillant conducció de la mateixa per part del Dr. Jean Martin Charcot (Pep Plaza), les dendrites (Alícia Glaa i Berta Girau) i l'axó (Joan Codina), sota la direcció de Txell Roda. Els quatre actors van anar fent intervencions durant l'arribada dels assistents al sopar, així com a l'inici i al final d'aquest, donant pas, al final a l'actuació del grup de música "Let's Quo", coordinat pel Dr. David Cánovas.

A més, es va aprofitar el mateix sopar per premiar com cada any a persones i institucions en reconeixement a la seva tasca en la investigació, divulgació, dedicació professional o social en l'àmbit de la neurologia en Catalunya:

PREMI EDUARD BELTRAN RUBIO

Premi Societat Catalana de Neurologia a l'excellència en la trajectòria professional i acadèmica 2016 al Dr. ADRIÀ ARBOIX DAMUNT (Hospital Universitari Sagrat Cor)

PREMI ARTUR GALCERAN I GRANÉS

Premi a la difusió i promoció social de la Neurologia a Catalunya 2016 a la FUNDACIÓ ESCLEROsi MÚLTIPLE que va recollir en el seu nom la seva vicepresidenta, la Sra. Conxita Tarruella.

XXI REUNIÓ ANUAL SCN

PREMI AGUSTÍ CODINA PUIGGRÒS

Premi millor article de Neurologia Catalana al Món, amb més factor d'impacte, publicat o acceptat 2016, al Dr. XAVIER MONTALBAN (CEMCat- Hospital Vall d'Hebron), primer autor de l'article: "Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis" al New England Journal Of Medicine. Aquest estudi suposa la primera vegada en la que un tractament per les formes primàriament progressives de la esclerosi múltiple presenta evidència d'eficàcia.

PREMI BECA FUNDACIÓ SCN

Se li va entregar el diploma a la Dra. SARA LLUFRIU (Hospital Clínic, IDIBAPS), pel projecte: "Rehabilitació cognitiva i plasticitat cerebral a l'Esclerosi Múltiple: avaluació a través d'un assaig clínic aleatoritzat i controlat"

PREMI MILLOR ALUMNA

Premi millor alumna del curs per residents de la Societat Catalana de Neurologia a la Dra. LORENA MARTÍN

Com s'ha comentat anteriorment, també es van poder veure novetats en el format de la segona jornada del congrés. Es va buscar una orientació més holística de la reunió, convidant als assistents a un repàs actualitzat dels diferents camps de la neurologia. Així, sota l'epígraf "5 coses que hauries de saber de ..." la Dra. Elisa Cuadrado (Hospital del Mar), la Dra. Mar Tintoré (H. Vall d'Hebron), el Dr. Àlex Quílez (H. Arnau de Vilanova) i la Dra. Gemma Sansa (Hospital Taulí) i la Dra. Pozo (Hospital Vall d'Hebron) van repassar les novetats més

interessants en el camps de l'ictus, l'esclerosi múltiple, l'epilèpsia i les cefalees respectivament. El Dr. Rafael Bles, a per la seva part, va fer un repàs global de "l'estat de l'art" de la malaltia d'Alzheimer. Finalment, el bloc de presentacions va finalitzar amb la controvèrsia entre el Dr. Ernest Balaguer (Hospital General de Catalunya) i el Dr. Francesc Valdeoriola (Hospital Clínic) sobre si el futur del tractament de la malaltia de Parkinson serà o no dopaminèrigic en el futur.

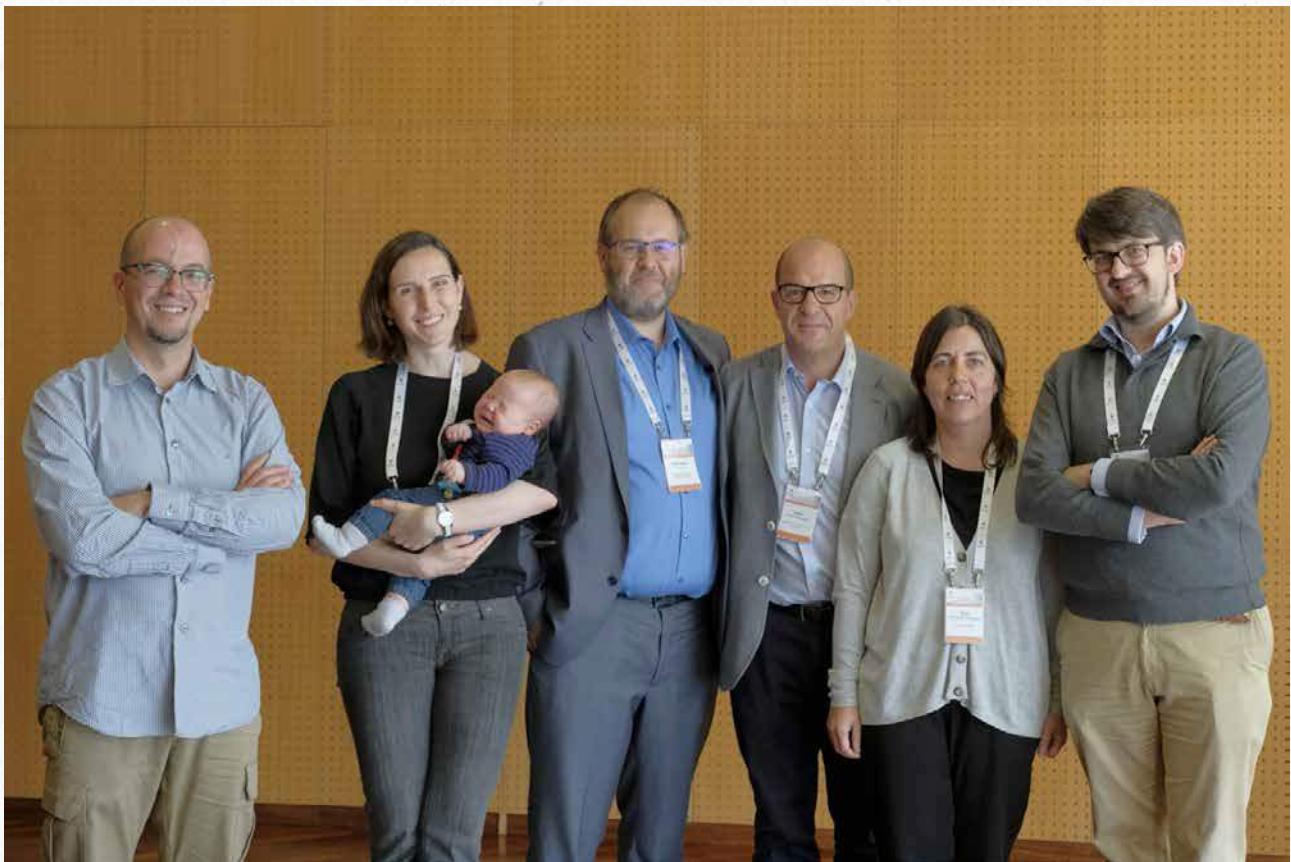
Per tancar la reunió es va realitzar l'Assemblea general on el president, Dr. Purroy, va fer un repàs dels esdeveniments més significatius protagonitzats per la societat durant l'any i es van renovar els càrrecs de tresorer (Ana Rodríguez-Campello per Miguel Ángel Rubio) i un dels vocals (Eveli Peral per Jordi Díaz-Manera). Es va agrair als membres sortints la seva dedicació en pro de l'SCN i es van anunciar els premis Lluís Barraquer Bordas a la millor comunicació oral (atorgat al Dr. Ignacio Illán-Gala per "Cortical microstructural changes in FTLD: A new imaging biomarker") i al millor póster (atorgat a la Dra. Mar Guasp Verdaguer per "Síndromes del SNC associades a anticossos de superfície neuronal en pacients d'edat avançada sense altra evidència d'inflamació").

Finalment volem agrair a tots els assistents, ponents, moderadors i col·laboradors (associacions de malalts, indústria farmacèutica) per la seva imprescindible ajuda per a que la Societat Catalana de Neurologia sigui una eina cada vegada més útil en l'enfortiment de la ciència i la salut i un punt de trobada de tots els neuròlegs del país.

XXI REUNIÓ ANUAL SCN



XXI REUNIÓ ANUAL SCN



Junta 2016-2107

Dr. Peral - Dra. Navarro (Guille) - Dr. Purroy - Dr. Martí-Fàfregas - Dra. Rodríguez-Campello - Dr. Pelayo

BICENTENARI MALALTIA DE PARKINSON



Dra. Núria Caballol

Servei de Neurologia.
Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi
Consorci Sanitari Integral
Barcelona

EL dilluns 10 d'abril el Grup d'estudis de Trastorns del Moviment de la Societat Catalana de Neurologia (GETM-CAT) juntament amb l'Associació Catalana de pacients de Parkinson (l'ACAP) i la Reial Acadèmia de Medicina (RAMC), van celebrar el bicentenari de la publicació del treball original de James Parkinson descrivint la malaltia que avui coneixem amb el seu nom, el cinquantenari de la introducció dels estadis de progressió de la malaltia a càrrec d'Hoehn i Yahr així com la publicació per George Cotzias dels revolucionaris efectes de la levodopa en el control dels símptomes de la malaltia, i el vintè aniversari del descobriment de la rellevància de la proteïna alfa-sinucleïna en la malaltia.

Així, el matí del 10 d'abril, i precedint el dia Mundial del Parkinson (11 d'abril), l'ACAP va conduir la seva part de la jornada a l'Hotel 1898 dedicat específicament a pacients i familiars. Aquesta sessió va ser moderada per la Dra. MJ Martí (Hospital Clínic) i es va parlar de temes d'especial interès com ara el Parkinson genètic, l'apatia i depressió, els problemes gastrointestinals, els fàrmacs en investigació i com afecta la malaltia a la parella. Per a tractar tots aquests temes ens van acompanyar els experts Dr. Tolosa (Universitat de Barcelona/IDIBAPS), Dr. Kulisevsky (Hospital de Sant Pau), Dr. De Fàbregues (Hospital del Vall d'Hebron), Dra. Calopa (Hospital de Bellvitge) i Dra. Bayès (Clínica Teknon).

La sessió científica de la tarda es va celebrar a la RAMC, a l'emblemàtic amfiteatre Gimbernat. L'acte es va inaugurar amb una benvinguda del president de la RAMC, el Dr. Josep Antoni Bombí, el Dr. Francesc Purroy, president de la SCN, i el coordinador del GETM-CAT, el Dr. Yaroslau Compta.

El Dr. Romà Massot ens va donar una visió històrica de la malaltia de Parkinson a Catalunya (vegi's la secció "Històries de la història de la neurologia catalana" d'aquest mateix número) i seguidament van haver-hi quatre conferències magistrals.

Així, el Prof. Werner Poewe de la Innsbruck Medical University ens va fer una excel·lent revisió sobre l'alfa-sinucleïna, des del descobriment i la publicació 1-2 l'any 1997 de la rellevància de l'alfa-sinucleïna en la malaltia de Parkinson fins el moment actual, fent èmfasi en els assajos clínics vigents i les possibles implicacions terapèutiques (vegeu l'article especial signat pel mateix Prof. Poewe en aquest mateix número).

Seguidament, el Prof. Jaume Kulisevsky va fer una detallada i crítica revisió sobre els estadis que fa just 50 anys (1967)³ la Dra. Margaret Hoehn i el Dr. Melvin Yahr van descriure, discutint si aquests estadis de progressió de la malaltia, son encara útils per a mesurar la progressió de la malaltia.

El Prof. Eduard Tolosa ens va il·lustrar sobre una altra efemèride molt important en la malaltia de Parkinson: la publicació dels resultats dels assajos del Dr. George C. Cotzias i els seus col·laboradors també l'any 1967 i que van demostrar la revolucionària resposta dels símptomes del Parkinson a la levodopa (també us remetem al corresponent article especial al present número del Butlletí).

Finalment, vam gaudir amb la conferència "James Parkinson: his disease and his lessons for modern doctors" a càrrec el Prof. Andrew J. Lees, qui ens va explicar minuciosament com el polifacètic James Parkinson va ser capaç de descriure i analitzar símptomes motors i també no motors de la malaltia (com el propi Prof. Lees ens resumeix en un tercer article especial recollit en aquest número).

La reunió es va tancar amb una entretinguda sessió de vídeos moderada per la Dra. Berta Pascual i El Dr. De Fàbregues on es van presentar diversos i difícils casos amb diferents trastorns del moviment.

Agraïm molt la col·laboració de tots aquells que van participar en l'organització de la jornada!

BICENTENARI MALALTIA DE PARKINSON



Fila de baix, d'esquerra a dreta: Andrew J Lees, Yaroslau Compta i Roser Roigé. Fila de dalt, d'esquerra a dreta: Werner Poewe, Eduard Tolosa, Jaume Kulisevsky, Núria Caballol, Romà Massot, Francesc Purroy

REFERÈNCIES

1. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synucleine gene identified in families with Parkinson's Disease. *Science* 1997;276:2045-7.
2. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, et al. Alpha-synucleine in Lewy bodies. *Nature* 1997;388:839-40.
3. Hoehn MM and Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17: 427-42.
4. Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967;276:374-379.
5. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. London, Sherwood, Neely, and Jones, 1817.

ARTICLES ESPECIALES BICENTENARI PARKINSON



Prof. A.J. Lees

The National Hospital
Queen Square
London

Some Reflections on the lasting importance of James Parkinson's Essay on the Shaking Palsy

An *Essay on the Shaking Palsy* was published in May 1817 by Sherwood, Neely and Jones of Paternoster Row in London. The slim monograph was an original clinical description of a hitherto unrecognised species of nervous disease. Its author the surgeon-apothecary James Parkinson had decided to publish his findings in the hope that the area of the brain responsible for causing the disabling symptoms could be determined by assiduous anatomical study (Parkinson 1817). Identifying the lesion would be the first step towards elucidating the cause of what he believed to be a new species of disease.

The term 'shaking palsy' had been in common parlance in English for over three hundred years but it was a vague and ill-defined term. John Aubrey, for example noted in the seventeenth century that the British philosopher Thomas Hobbes was afflicted with 'the shaking palsy in his hands; which...has grown upon him by degrees...so he has not been able to write very legibly. Distinguished physicians practising in London like John Elliotson and Marshall Hall accepted all Parkinson's findings without qualification but it is not clear from their writings that they appreciated the originality of his work. Polite reviews also followed in the medical press but Parkinson's hope that his observations would encourage a greater interest in the malady had remained unfulfilled when he died of a stroke in 1824.

More than 50 years later Jean-Martin Charcot commended An *Essay on the Shaking Palsy* to his pupils as an example of a clinical description made by an honest and careful observer. He also encouraged

them to translate it into French. Parkinson's coinage of the term *paralysis agitans*, however, did not meet with his approval. Charcot had proved that there was no loss of strength and had seen some cases where no discernible tremor was present. In his lectures he emphasised the importance of muscular stiffness as a factor in the difficulty of dextrous movement and in 1888 proposed the name '*maladie de Parkinson*' as a more authentic alternative. Despite Charcot's inviolable influence on the new speciality of nervous diseases his suggestion was largely ignored in the Anglo-Saxon world and the condition continued to be referred to by Parkinson's term of *paralysis agitans* well into the twentieth century.

While Parkinson's monograph has been widely recognised for its precedence and scholarly detail the originality of his ideas on how clinical observations could be divided into diagnostic entities has been largely overlooked. William Gowers who preferred the term the shaking palsy but elected to use *paralysis agitans* in his writings wrote in his *Manual of the Diseases of the Nervous System* wrote (Gowers 1886):

The difference between adequate and inadequate observation, between precision and laxity between looking and seeing is more than a difference in degree; it is absolute, and absolute also is the enduring influence

Parkinson appreciated the inherent weaknesses in eighteenth century medical terminology that presupposed that disease states were as distinct as plant and animal species. By creating a hybrid of

ARTICLES ESPECIALES BICENTENARI PARKINSON

three distinct disorders (tremor coactus, sclerotyrbe festinans and the palsy) he provided one of the first descriptions of what would become known as a syndrome.

The modest tone of his writing serves to remind doctors two hundred years on that we should never present diagnoses or research results with triumphant finality. Absolute certainty does not exist in clinical medicine and mistakes are common.

Neurologists like Charcot, Erb and Gowers concurred that paralysis agitans was a neurological entity that begins in the sixth and seventh decades of life most often with a vague slowness and gaucheness in carrying out intricate motor tasks, a stiffness of the limbs and neck and a characteristic coarse trembling of a hand or foot at rest. Deterioration is slow but relentless and spread to the contralateral side usually occurs within 2 or 3 years. The patient is stooped with flexion of the limbs at the knees and elbow. The speech becomes quieter, monotonous and slurred. The gait is narrow based and shuffling with a tendency to propulsion. Postural instability leads to falls. Excessive perspiration, drooling of saliva and severe constipation are common. Death usually occurs within ten years of the first symptom.

The most important clinical addition to Parkinson's description came from Armand Trousseau's lecture delivered at the Hotel Dieu in Paris in 1867 and entitled Senile Trembling and Paralysis Agitans:

At first sight he looks like a paralytic but on examining him carefully, it is soon made out that there is only apparent paralysis. For if I ask the patient to squeeze Burq's dynamometer the instrument marks 100lbs much more than it does when I squeeze it myself. Squeezed by the patient's healthy hand it marks 84lbs only. What takes place here then? The muscles have retained their strength and yet their functions are almost completely abolished? I asked this patient to open and shut his hand as rapidly as I could he moved at first quickly, then more slowly after scarcely a quarter of a minute, and next he was unable to move at all. Just as a steam-engine, which is insufficiently heated, is unable to work continuously. But if the valves be closed for a moment and the steam allowed to accumulate the machine regains power for a time but soon becomes powerless again after

this artificial development of force. In the case of our patients, it would seem as if they could only spend a determinate quantity of nervous influence which is not reproduced in them with the same rapidity as in other men. They suffer then from a momentary loss of force (Trousseau 1868).

Bradykinesia is the most disabling feature of Parkinson's disease and the only physical sign that has been correlated with the degree of nigral cell loss in the pars compacta of the substantia nigra. In its complete absence a diagnosis of probable Parkinson's disease cannot be made. The progressive reduction of speed and amplitude in finger tapping that Trousseau described is now believed to be due to insufficient motor energy caused reduced cortical drive to the muscle and a scaling down of motor vigour because to carry out normal self paced movement requires more effort in Parkinson's disease. It appears as if patients are experiencing a poorly defined central fatigue

The introduction of L-DOPA in 1968 was the rational treatment James Parkinson had hoped for. Parkinson's disease could now be considered a striatal dopamine deficiency syndrome as well as a morbid entity associated with Lewy body accumulation and nigral cell loss.

While Parkinson would still be able to recognise the shaking palsy on the Shoreditch streets in 2017 he would be surprised to learn that another Parkinson's syndrome with similar pathology is now recognised. In contrast to the shaking palsy people with this disorder usually present in old age with early gait and speech problems, subtle cognitive difficulties related to executive and visuo-spatial dysfunction, and an early tendency to fall. The response to L-DOPA is modest and many go on to develop dementia within five years. The importance of age-related brain decline interacting with the core pathological process of Parkinson's disease and modifying the clinical picture still remains to be clarified (Compta et al. 2014, Lees 2017) but it is certainly still unjustified to say that Parkinson's claim that the 'senses and intellect are uninjured' was a mistake or that dementia should be regarded as an integral component of the disease he described.

If James Parkinson were alive today he would caution against the increasing disregard for clinical observational studies and the current slavish

ARTICLES ESPECIALS BICENTENARI PARKINSON

adherence to guidelines, meta-analyses and algorithms. He would be appalled by the reduction in the number of practising clinicians now involved in decision-making in academic medicine and would fight against the legalistic roadblocks that are making it impossible for medical mavericks to think outside the box. Nevertheless despite these concerns the humble London practitioner would no doubt also feel a twinge of pride that the shaking palsy had now established itself as a recognisable nosological entity and that his plea for further research has not fallen on deaf ears.

REFERÈNCIES

1. Parkinson, J. 1817. An Essay on the Shaking Palsy. London: Sherwood, Neely and Jones.
2. Troussseau, A 1868. "Senile Trembling and paralysis agitans." In Lectures on Clinical Medicine Delivered at the Hotel Dieu, Paris, edited by P.V (trans) Bazire. New Sydenham Society.
3. Gowers, WR. 1886. A Manual of Diseases of the Nervous System. London: Churchill.
4. Compta, Yaroslau, Laura Parkkinen, Peter Kempster, Mariana Selikhova, Tammaryn Lashley, Janice L. Holton, Andrew J. Lees, and Tamas Revesz. 2014. "The Significance of alpha-Synuclein, Amyloid-beta and Tau Pathologies in Parkinson's Disease Progression and Related Dementia." *Neurodegenerative Diseases* 13 (2-3):154-156. doi: 10.1159/000354670.
5. Lees, A. 2017. "An essay on the shaking palsy." *Brain* 140 (3):843-848.

ARTICLES ESPECIALS

BICENTENARI PARKINSON



Prof. Eduardo Tolosa

Hospital Clinic / IDIBAPS
Universitat de Barcelona

George C. Cotzias i la revolució de la levodopa

Als anys 60, els tractaments a disposició dels pacients amb la malaltia de Parkinson (EP) eren descoratjadors. Els descobriments de la L-dopa, realitzats l'any 1967 sota la direcció de George Cotzias i aconseguits als Brookhaven National Laboratories, van canviar dramàticament el panorama del tractament de l'EP i les vides de milers de pacients amb EP. També van canviar la concepció del tractament dels trastorns neurodegeneratius.

1966-1969: Assaigs amb D, L-dopa oral i després L-dopa

El 1966, George Cotzias, graduat de la Harvard Medical School que treballava al Brookhaven National Laboratory, a Upton, Long Island, Nova York, EUA, va administrar oralment primer D, L-dopa i posteriorment L-dopa a pacients amb parkinsonisme amb dosis cada cop més elevades. Aquests experiments van culminar amb el descobriment notable que la D, L-dopa oral, començant amb dosis petites cada 2 hores i augmentant-la gradualment fins a dosis tolerades durant unes setmanes, tenia un efecte summativament positiu en la discapacitat i els símptomes motors dels pacients. Els resultats d'aquestes investigacions es van publicar al New England Journal of Medicine el 1967,³⁴ en el document seminal «Aminoàcids aromàtics i modificació del parkinsonisme». Cotzias va millorar encara més el tractament fent servir l'isòmer actiu L-dopa (subministrat per The Nutritional Biochemicals Corporation, amb un cost sufragat per la Comissió d'Energia Atòmica dels EUA), reconeixent que l'isòmer inactiu D-dopa que constitueix el 50 % de la dosi en una barreja racèmica, és el responsable del 50 % de la toxicitat, però no aporta res al resultat terapèutic. Al Segon Congrés Internacional de Neurooftalmologia celebrat a Montreal el setembre

de 1967, Cotzias i els seus col·legues van presentar un seguiment a llarg termini del tractament amb L-dopa en l'EP; l'informe complet d'aquest estudi va aparèixer el 1969 amb el títol "Modificació del parkinsonisme: tractament crònic amb L-dopa".³⁵ Al final, aquests dos estudis van aconseguir que l'Administració d'Aliments i Medicaments d'EUA (FDA per les seves sigles en anglès) aproves l'ús de la L-dopa per l'EP l'any 1970, gairebé 60 anys després que Guggenheim³⁶ aïllés aquest aminoàcid de la planta de la fava.

Per què Cotzias i els seus col·laboradors van administrar L-dopa oral en dosis progressivament més elevades a pacients amb parkinsonisme el 1966? Cotzias et al.³⁴ no van administrar dopa amb l'objectiu d'augmentar els nivells de dopamina estriatal. Com s'exposa en les seves publicacions originals, Cotzias i els seus col·legues van plantejar la hipòtesi que la reducció de la melanina podria ser la causa principal del problema de la MP i, en conseqüència, van intentar augmentar les concentracions de melanina de la substància negra en els pacients mitjançant l'administració de precursores de la melanina, com l'hormona estimulant de melanòcits, la fenilalanina i la D, L-dopa.

Un breu esbós biogràfic de George Cotzias

George Cotzias va néixer a l'illa grega de Creta el 1918. Va ser fill d'un destacat advocat, Constantin Cotzias, també periodista, que va esdevenir alcalde d'Atenes el 1934 i de nou l'any 1951, i que actualment té una plaça prop de l'ajuntament d'Atenes al seu honor. George C. Cotzias va començar els estudis de medicina a la Universitat Nacional d'Atenes, però als 22 anys, un any després de graduar-se de l'escola de Medicina, la invasió de Grècia per l'exèrcit alemany a la Segona Guerra Mundial va trastocar els seus plans. Es va unir al

ARTICLES ESPECIALS

BICENTENARI PARKINSON

servei militar i va ser sargent de l'Exèrcit Reial de Grècia. El 1941, el rei Jordi de Grècia va demanar Constantin Cotzias que anés als Estats Units com ambaixador en representació del govern grec a l'exili. Després de quatre mesos de viatge a través de països en guerra, la família Cotzias va arribar a Nova York. Aviat van admetre George a la Harvard Medical School, on es va graduar cum laude, segon de la seva classe, el 1943.

Cotzias es va formar als hospitals de Boston, com a intern en Patologia al Peter Bent Brigham i més tard com a intern en Medicina i resident a Neurologia (gener de 1944 a gener de 1945) a l'Hospital General de Massachusetts. Després es va unir al personal subaltern del Rockefeller Institute el 1946. Allà va estudiar pacients hipertensos i es va interessar per les catecolamines i elsenzims que les oxiden. «George va iniciar així uns estudis que el van portar uns quinze anys després a demostrar que la L-dopa (l'aminoàcid L-dihidroxifenilalanina) era eficaç per l'alleujament simptomàtic dels pacients amb parkinsonisme incapacitant».

El 1953 es va traslladar als Brookhaven National Laboratories, on es va convertir en cap de la Divisió de Fisiologia. A Brookhaven, l'existència d'un ciclotró li va proporcionar l'oportunitat de determinar, amb una sensibilitat i especificitat sense precedents, traces de metalls en teixits biològics. Els estudis sobre les catecolamines i el manganès van portar Cotzias a estudiar el parkinsonisme en els miners que excavaven mineral de manganès, perquè alguns desenvolupaven parkinsonisme secundari a la intoxicació crònica per Mn. Va ser al BNL on van tenir lloc els seus èxits més famosos: el descobriment i la demostració que la dopa revertia les manifestacions incapacitants de la malaltia de Parkinson. El 1973, li van diagnosticar càncer de pulmó (fumava molt) i el 1975 es va unir al personal del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, on va continuar intensament les seves investigacions. George C. Cotzias va morir al Memorial Sloan-Kettering el 13 de juny de 1977, a l'edat de 58 anys. Va ser enterrat a Atenes.

L'impacte immediat dels descobriments que va fer Cotzias de la dopa va ser enorme. Els diaris de tot el món van destacar el nou desenvolupament terapèutic i el BNL VA rebre una allau de peticions de científics, metges i visitants desitjosos d'aprendre més sobre la «L-dopa».

La levodopa ràpidament va estar disponible a tot el món, primer a assajos clínics i després de forma comercial. Poc després de 1972, es podia aconseguir ja una combinació de levodopa més un inhibidor de la dopa-descarboxilasa (DDI) i actualment és el fàrmac més prescrit per al tractament de l'EP.

Molts factors, a més dels científics, van exercir un paper decisiu en els descobriments de Cotzias de la dopa: el seu caràcter grec, la influència d'uns pares prominents, la lluita en l'exèrcit grec contra l'ocupació de les tropes alemanyes, haver-se educat en les millors escoles de medicina i haver-se format en hospitals destacats, a més d'haver treballat braça a braç amb uns col·laboradors lleials i grans científics, van ser sens dubte uns elements determinants. Per citar Bernard Patten, que, al meu parer, ha captat tan bé la personalitat de Cotzias en els seus escrits: «George pertanyia a una època que ja ha passat a la història: una època anterior a la revisió d'experts i als protocols aprovats per un comitè, un temps abans de la quantificació de la biologia; un moment en què la intuïció, la perspicàcia i la imaginació eren tan importants per al procés de descobriment com els materials i els mètodes». I George Cotzias tenia tots aquests atributs. Però, sobretot, un factor crucial que explica per què George Cotzias va tractar de remelanitzar la substància negra dels pacients de Parkinson —la qual cosa el va portar a donar dopa als pacients— fou que era un home de dimensions extraordinàries, un geni de debò.

ARTICLES ESPECIALES BICENTENARI PARKINSON



Prof. Werner Poewe

Department of Neurology
Medical University Innsbruck

20 years of alpha synuclein in PD

More than a century ago, in 1912, the German neuropathologist and neurologist, Friedrich H. Lewy, first described characteristic intraneuronal inclusion bodies in post-mortem tissue of parkinsonian brains¹. They were later named Lewy bodies (corps de Lewy) by the Russian emigrant neurologist Tretiakoff, but their pathogenetic significance and molecular composition remained enigmatic until an extraordinary series of ground breaking discoveries began to unfold in the early 1990's. At that time the US neurologists Golbe and Duvoisin had identified a large kindred with autosomal dominant Parkinson's Disease of Italian ancestry in their clinic in New Jersey². Their patients originated from the Contursi village in Southern Italy and Golbe and Duvoisin, together with a local neurologist from Contursi, Dr. Di Iorio, were able to unravel the pedigree of this large kindred and secure blood samples for further genetic analyses. By teaming up with the neurogeneticians, Dr Nussbaum and Dr. Polymeropoulos at the NIH, this team succeeded in mapping a gene for Parkinson's Disease to chromosome 4q21-q23³. Since the human alpha synuclein gene had previously been mapped to exactly that chromosomal region, the genetic team in this collaboration decided to start a search for mutations in that particular gene and ended up striking gold. In June 1997 Science published the very first report of a mutation in a gene that causes monogenic Parkinson's Disease⁴, showing that autosomal dominant Parkinson's Disease in the Contursi kindred was caused by alpha synuclein gene mutations. Exciting as this was, it was still an exceedingly rare causative event, that initially seemed to have no obvious bearing on the majority of cases with Parkinson's Disease. This changed dramatically when in the same year of 1997 the group of Maria-Crazia

Spillantini, Ross Jakes and Michelle Goedert, together with their partners Virginia Lee and John Trojanowski could demonstrate that alpha synuclein is the major constituent of Lewy bodies and Lewy neurites also in classical sporadic idiopathic Parkinson's Disease⁵.

In the 20 years that would now follow, alpha synuclein – a 140 amino-acid natively unfolded neuronal presynaptic protein with roles in vesical trafficking and synaptic transmission, has become a key player in our current understanding of a PD pathogenesis. PD is now classified as a "synucleinopathy" based on the fact that mutations in the gene for this protein are sufficient to cause dominantly inherited PD, that duplications and triplications of the SNCA wild-type gene cause PD by gene dose increase and by the fact that the pathognomonic inclusions described by Friedrich Lewy are immunoreactive for alpha synuclein. In addition, sequence variations in the regulatory region of SNCA have been associated with PD risk enlarge genome-wide association studies⁶.

Recent efforts in synuclein research focus on two clinically highly relevant areas – the potential of assessing alpha synuclein in body fluids or tissue biopsies as a diagnostic marker for PD and the possible use of antisynuclein strategies as a disease-modifying treatment for Parkinson's Disease.

So far, studies of alpha synuclein CSF levels have consistently shown decreases in total alpha synuclein in PD patients as compared to controls, as well as increases in oligomeric forms of alpha synuclein – however, currently these findings lack sensitivity and specificity at the individual patient level⁷.

A number of studies have tried to utilize biopsies from peripheral autonomic nervous tissue through

ARTICLES ESPECIALS BICENTENARI PARKINSON

colonic biopsies, biopsies of the submandibular gland or skin punch biopsies to see if immunostaining of pathological forms of alpha synuclein could be a biomarker for PD or even its prodromal stages through immunostaining of autonomic fibers. So far, results of these studies have not been entirely consistent, but a majority have suggested a good specificity for phospho-synuclein-immunostaining of autonomic nerve fibers in PD versus controls⁸⁻¹⁰. Even more intriguingly, recent studies targeting submucosal colonic nerve fibers, submandibular gland nerve fibers or autonomic nerve fibers from the skin have also found phospho-alpha-synuclein in a proportion of subjects with idiopathic REM sleep behavior disorder (iRBD) as a possible prodromal stage of Parkinson's Disease. These findings suggest that synuclein-based diagnostic essays might have a future role in identifying prodromal disease stages.

There is a possibility that novel essay techniques that are sensitive to aggregated forms of alpha synuclein might greatly improve diagnostic sensitivities

and specificities of CSF assessments in alpha-synucleinopathies¹¹.

Alpha synuclein and the future treatment of Parkinson's Disease

Based on current notions of disturbed proteostasis with abnormal oligomerization and fibrillization/aggregation of alpha synuclein as a pathogenetic driver in Parkinson's Disease, synuclein has become a prime target for the development of disease-modifying therapies. Several strategies are being explored, including those that will prevent oligomerization and conformational change of soluble alpha synuclein intracellularly, strategies that will promote the clearance of misfolded alpha synuclein, as well as strategies that will prevent cell-to-cell transmission of pathological synuclein species. Of these different approaches, immunotherapies – both active and passive – have now reached the stage of early clinical development.

REFERÈNCIES

1. Gibb, W. R. & Poewe, W. H. The centenary of Friederich H. Lewy 1885-1950. *Neuropathology and applied neurobiology* 12, 217-222 (1986).
2. Golbe, L. I., Di Iorio, G., Bonavita, V., Miller, D. C. & Duvoisin, R. C. A large kindred with autosomal dominant Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 27, 276-282 (1990).
3. Polymeropoulos, M. H. et al. Mapping of Gene for Parkinson's disease to Chromosome 4q21-q23. *Science* 274, 1197-1199 (1996).
4. Polymeropoulos, M. H. et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276, 2045-2047 (1997).
5. Spillantini, M. G. et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388, 839-840, doi:10.1038/42166 (1997).
6. Poewe W, S. K., Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, Schrag AE, Lang AE. Parkinson Disease. *Nat Rev Dis Primers* 23, 17013 (2017).
7. Zhou, B., Wen, M., Yu, W. F., Zhang, C. L. & Jiao, L. The Diagnostic and Differential Diagnosis Utility of Cerebrospinal Fluid alpha-Synuclein Levels in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Parkinson's disease* 2015, 567386, doi:10.1155/2015/567386 (2015).
8. Vilas, D. et al. Assessment of alpha-synuclein in submandibular glands of patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a case-control study. *Lancet Neurol* 15, 708-718, doi:10.1016/S1474-4422(16)00080-6 (2016).
9. Sprenger, F. S. et al. Enteric nervous system alpha-synuclein immunoreactivity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 85, 1761-1768, doi:10.1212/WNL.0000000000002126 (2015).
10. Doppler, K. et al. Dermal phospho-alpha-synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 133, 535-545, doi:10.1007/s00401-017-1684-z (2017).
11. Fairfoul, G. et al. Alpha-synuclein RT-QuIC in the CSF of patients with alpha-synucleinopathies. *Annals of clinical and translational neurology* 3, 812-818, doi:10.1002/acn3.338 (2016).

LA CONTROVÈRSIA

1

Sí

TANCAMENT DEL FORAMEN OVAL PERMEABLE DESPRÉS D'UN ICTUS CRIPTOGÈNIC



Dr. Xavier Freixa Rofastes

Servei de Cardiologia
Hospital Clínic de Barcelona

El foramen oval permeable (FOP) s'origina per la falta de fusió del septum primum i secundum després del naixement. Amb una incidència del 25% en adults, la majoria es descobreixen de manera incidental i no tenen conseqüències clíniques (1). No obstant, la seva presència s'ha relacionat amb múltiples entitats clíniques com l'ictus criptogènic, migranya, la síndrome de platipnea-ortodesòxia i la malaltia per descompressió.

L'ictus criptogènic representa fins el 40% de tots els ictus isquèmics (2). El paper del tancament percutani del FOP en el pacient amb ictus criptogènic és un tema molt controvertit des de fa anys degut a la falta d'evidència clara. Fins el moment, s'han publicat 3 estudis aleatoritzats (CLOSURE(3), RESPECT(4) y PC-Trial(5)) que no han aconseguit demostrar que el tancament percutani s'associï a una reducció clara de l'ictus respecte al tractament mèdic. Tot i així, la manifesta limitació d'alguns d'aquests estudis, la publicació de subànalisis i meta-anàlisis dels mateixos (6,7) i sobretot, la recent presentació de dos nous estudis aleatoritzats (REDUCE(8) i CLOSE(9)) semblen recolzar el tancament del FOP com a alternativa vàlida en determinats grups de pacients.

CONSIDERACIONS ANATOMÍQUES PREVIES

La morfologia del FOP és variable. La presència de certs trets anatòmics com grans defectes (>5mm), curtcircuits persistents de dreta a esquerra en repòs, aneurismes del septum interauricular (ASI) i la presència d'una vàlvula d'Eustaquí prominent (vàlvula de la desembocadura de la cava inferior a l'aurícula dreta) s'han relacionat amb un major risc d'embolisme sistèmic paradoxal (d'origen a cavitats

dretes) (1,4). La incidència de l'ASI és del 35% dels pacients amb FOP i es defineix com una excursió de la membrana del tabic interauricular >10mm des del pla del tabic (1,4).

ICTUS CRIPTOCÈNIC

L'ictus criptogènic és un diagnòstic d'exclusió al qual només es pot arribar després de descartar-se altres fonts d'ictus com la malaltia carotídia o cardio-embòlica i que per tant requereix diverses proves diagnòstiques. A més d'una ecografia cardíaca i carotídia, és important realitzar diverses proves complementàries que permetin augmentar la sospita d'ictus criptogènic com la detecció de substrat trombòtic d'origen venós. D'aquesta manera, l'exclusió de trombosi venosa profunda amb doppler venós o la visualització del sistema venós amb ressonància magnètica o tomografia computeritzada podria ser recomanable. A més, també es recomana realitzar proves de coagulació com el temps de protrombina, temps de tromboplastina parcial activat, anticossos anti-fosfolípid, fibrinògen, proteïna C y S, resistència a proteïna C activada i antitrombina. Un altre substrat que podria afavorir les embòlies paradoxals es la presència de cables endovasculars a cavitats dretes (marcapassos o desfibril.ladors) en pacients amb FOP. De fet, estudis recents sugereixen un augment de la incidència d'ictus en pacients portadors d'aquests dispositius (10).

Evidència científica (Tancament percutani versus. Tractament mèdic):

No existeix un consens establert sobre el tractament mèdic òptim donat que els estudis comparant el tractament anticoagulant versus. tractament

LA CONTROVÈRSIA

antiagregant són molt limitats. En tot cas, sabem que fins el 5% dels pacients que han patit un ictus isquèmic tindran un nou episodi durant el primer any malgrat el tractament mèdic òptim (3,5). En el Warfarin-Aspirin Recurrence Stroke Study (WARSS)(11), 2206 pacients varen ser aleatoritzats a aspirina versus warfarina sense trobar diferències significatives en quan a recurrència d'ictus. Recentment s'ha publicat una metaanàlisi de 12 bases de dades on tampoc s'han objectivat diferències significatives entre el tractament anticoagulant i antiagregant després d'un ictus criptogènic en pacients amb FOP(12). De la mateixa manera, els resultats preliminars de l'estudi CLOSE(9) confirmen l'absència de diferències en pacients amb FOP i ASI/Shunt important entre el tractament anticoagulant o antiagregant.

Fins al moment, s'han publicat tres estudis aleatoritzats comparant el tancament percutani del FOP versus el tractament mèdic, CLOSURE, PC-TRIAL i RESPECT. En cap dels tres estudis es va objectivar una reducció significativa de l'ictus recurrent amb el tancament del FOP. Si bé a una metaanàlisi conjunta de les poblacions sí que es va demostrar una reducció dels events tromboembòlics en pacients en què es va tancar el FOP amb un dispositiu Amplatzer Septal Occluder(6), hi ha una sèrie de consideracions que cal tenir en compte:

1) La primera consideració és que la taxa de complicacions associades al procediment són molt baixes (<1%). D'aquesta manera estem davant d'una teràpia molt segura a curt i llarg termini. Aquesta consideració és primordial ja que en cas de dubte és important saber que és molt difícil que la intervenció causi dany al pacient.

2) En els dos primers estudis (CLOSURE i PC-TRIAL) es varen incloure pacients amb ictus i accidents isquèmics transitoris (AIT). Com és ben sabut, els AIT són difícils de diferenciar d'altres events neurològics no isquèmics. Aquest fet és probable que hagi tingut un impacte en els resultats ja que es tracta d'una població no uniforme. De fet, en l'estudi RESPECT, l'estudi amb major mostra poblacional (980 pacients) on només es varen incloure pacients amb ictus clínics o per imatge cerebral, es va observar una tendència en favor del tancament del FOP en l'anàlisi per "intenció de tractar" (9 events vs. 16; HR 0,49; 95% IC 0,22-1,11; p=0,08) i unes diferències significatives tant en l'anàlisi "per protocol" (6

events vs. 14 HR 0,37; 95% IC 0,14-0,96; p=0,03) i "per tractament rebut" (5 events vs. 16; HR 0,27; 95% IC 0,10-0,75; p=0,007).

3) En tots els estudis aleatoritzats publicats fins el moment existeix una gran variabilitat pel que fa al tractament mèdic rebut, barrejant tant en dosi com en duració diversos tractaments antiagregants i anticoagulants. Aquesta limitació condiciona que si bé la branca de tancament percutani és molt homogènia, la branca de tractament mèdic és tan variada que de vegades es fa difícil saber si aquesta comparació ha estat vàlida. De fet, aquesta és la principal raó per la qual s'han presentat en el Congrés de l'ESOC 2017 els resultats preliminars de dos nous estudis aleatoritzats que comparen específicament el tancament del FOP seguit de tractament antiagregant versus el tractament mèdic amb antiagregació. L'estudi REDUCE va incloure un total de 664 pacients amb ictus clínics o demostrats per ressonància magnètica (8). En el seguiment a 2 anys es va veure que la taxa d'ictus recurrents tant clínics (1.4% vs. 5.4%; p=0.001) com silents (5.7% vs. 11.3%; p=0.024) era menor en als pacients sotmesos a tancament del FOP. Entre d'altres dades, cal destacar l'11.3% d'ictus silents als 2 anys en la branca de tractament mèdic, deixant de manifest que potser no es tracta d'una entitat tan benigne com tots podríem pensar. Per la seva banda, l'estudi CLOSE (encara en fase de reclutament), va incloure pacients amb FOP + ASI/shunt important (>30 micro-bombolles). De la mateixa manera que en l'estudi anterior, després d'analitzar 663 pacients amb un seguiment mig de 5,3 anys es va veure que el tancament del FOP seguit de tractament antiagregant s'associava a una menor taxa d'ictus recurrent que el tractament mèdic amb antiagregació (HR 0,03; IC 95% de 0 a 0,25; p<0,001).

4) Les característiques anatòmiques del FOP també sembla que podrien tenir un paper important en la decisió de si tancar un FOP després d'un ictus criptogènic. De fet, en l'anàlisi per subgrups de l'estudi RESPECT ja es va demostrar que els pacients amb ASI o shunt important, el tancament de FOP s'associava a menys events recurrents que el tractament mèdic. Aquest fet sembla que es podria confirmar en diferents registres, però sobretot després de la presentació dels resultats preliminars de l'estudi CLOSE (veure punt anterior).

LA CONTROVÈRSIA

D'aquesta manera, creiem que en el moment actual no existeix una evidència sòlida que recomani el tancament del FOP en qualsevol pacient amb ictus criptogènic. No obstant, l'evolució en el disseny dels estudis aleatoritzats amb l'exclusió de pacients amb AITs, la comparació de la tècnica respecte a un tractament mèdic homogeni (antiagregació), la inclusió predominant de pacients amb FOP anatòmicament complexes (amb ASI/shunt important) i la ratificació que el tancament percutani del FOP es una tècnica que s'associa a un percentatge mínim de complicacions, sembla

que podrien canviar aquesta afirmació. A l'espera de la publicació definitiva d'aquests nous estudis aleatoritzats (REDUCE i CLOSE) en què es podrien ampliar clarament les indicacions, en l'actualitat el tancament del FOP podria estar justificat en la presència d'un ictus criptogènic recurrent en un pacient jove (<60 anys) amb evidència de trombosi venosa o anatomsies d'alt risc.

REFERÈNCIES

1. Cruz-Gonzalez I, Solis J, Inglessis-Azuaje I, Palacios IF. [Patent foramen ovale: current state of the art]. Revista española de cardiología 2008;61:738-51.
2. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. Annals of neurology 1989;25:382-90.
3. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. The New England journal of medicine 2012;366:991-9.
4. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. The New England journal of medicine 2013;368:1092-100.
5. Meier B, Kalesan B, Mattle HP et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. The New England journal of medicine 2013;368:1083-91.
6. Stortecky S, da Costa BR, Mattle HP et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism: a network meta-analysis. European heart journal 2015;36:120-8.
7. Rengifo-Moreno P, Palacios IF, Junpaparp P, Witzke CF, Morris DL, Romero-Corral A. Patent foramen ovale transcatheter closure vs. medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. European heart journal 2013.
8. Kasner SS, L; Rhodes, JF; Thomassen,L. PFO Closure in the CORE REDUCE Clinical Trial: Primary Results. ESOC. Prague, 2017.
9. Mas JLD, G; Juliard, JM; Guillon, B; Massardier, E; Guérin, P; Hosseini, H; Teiger, E; Mechtauff, L; Arquizan, C; Giroud, M; Detante, O; Guidoux, C; Canaple, S; Vaduva, C; Cordonnier, C; Sibon, I; Garnier, P; Lusson, JR; Chatellier, G Closure of PAtent Foramn Ovale, Oral Anticoagulants or Antiplatelet Therapy to Prevent Stroke Recurrence (CLOSE): A Randomized Clinical Trial. ESOC. Prague, 2017.
10. Desimone CV, Friedman PA, Noheria A et al. Stroke or Transient Ischemic Attack in Patients With Transvenous Pacemaker or Defibrillator and Echocardiographically Detected Patent Foramen Ovale. Circulation 2013;128:1433-1441.
11. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. The New England journal of medicine 2001;345:1444-51.
12. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R et al. Anticoagulant vs. antiplatelet therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an individual participant data meta-analysis. European heart journal 2015;36:2381-9.

LA CONTROVÈRSIA

2

No

TANCAMENT DEL FORAMEN OVAL PERMEABLE DESPRÉS D'UN ICTUS CRİPTOGÈNIC



Dr. Joaquín Serena

Neuròleg - Doctor en Medicina per la UAB
Director de la Unitat de Patologia Neurovascular
Hospital Univ. Dr. Josep Trueta

¿Disponemos de datos suficientes procedentes de ensayos clínicos randomizados (ECR) como para recomendar la oclusión percutánea de un foramen oval permeable (FOP) sintomático?

Una pregunta que sigue abierta a pesar de que a día de hoy la respuesta es clara: Sí disponemos de ensayos y NO está indicada la oclusión percutánea del FOP.

Podemos realizar los subanálisis que deseemos, pero sí disponemos de esta respuesta y la respuesta es clara: no debemos prescribir la oclusión percutánea. Los 3 ECR publicados no muestran superioridad de la oclusión percutánea respecto al tratamiento médico en su objetivo primario,¹⁻³ y la tendencia en un posthoc análisis en el ECR RESPECT, a favor de oclusión, debería ser matizada (**Tabla 1**). Este resultado “positivo” implica una NNT de 250 pacientes, una diferencia neta anual a favor de beneficio de 1,6 pacientes por cada 100 oclusiones realizadas, con efectos adversos en un rango similar (ACxFA, taponamiento cardiaco, trombo cardiaco, TVP, derrame pericárdico, etc.). Tampoco los 13 metaanálisis, sí 13 metaanálisis, incluyendo los 3 ECR publicados han mostrado superioridad de la oclusión, mostrando resultados discordantes entre ellos.⁴

No, no está indicada la oclusión percutánea de un FOP sintomático. ¿Sintomático?

Otro punto controvertido. Sabemos que aproximadamente el 50% de los FOP detectados en pacientes sintomáticos con ictus criptogénico son incidentales. No podemos quedarnos en el diagnóstico de FOP, hemos de profundizar en su papel causal y hemos de profundizar en el diagnóstico etiológico del ictus.

Hoy disponemos de una herramienta útil, aunque no definitiva, que nos permite profundizar en la identificación de un FOP causal (o no): los resultados de la iniciativa RoPE,⁵ en el que el estudio CODICIA realizado en 17 centros del país forma una parte importante en la resolución de estas diatribas.⁶ Con limitaciones no desdeñables, no deja de ser la fuente de información más relevante en la actualidad al analizar el perfil del paciente con ictus critogénico asociado a FOP.

El estudio RoPE consiguió agrupar 12 estudios prospectivos en ictus criptogénico asociado a FOP, con una “n” total en una base de datos única de 4.347 pacientes. Los resultados no son de intervención, solo observacionales en estudios de cohortes y por tanto no deben utilizarse como indicación de una intervención u otra, aunque pueden ayudarnos en este objetivo. **Figura 1**

En la primera columna se recogen los factores que mostraron una asociación significativa con la causalidad del FOP en el ictus criptogénico y su peso específico asociado a causalidad. En las columnas de la derecha observamos la probabilidad de que el FOP detectado en el ictus criptogénico sea la causa del mismo y el riesgo de recurrencia a 2 años. Como se puede observar, a mayor probabilidad de que la causa sea el FOP, menor riesgo de recurrencia. Ser diabético condiciona mayor riesgo de recurrencia que ser portador de un FOP.

Que el FOP sea causal y no incidental no debe confundirnos respecto a la eficacia del tratamiento en prevención secundaria. Que un FOP sea la causa del ictus, no significa que la oclusión sea la mejor opción. En cualquier caso, una herramienta útil si finalmente nos planteamos oclusión vs. antiagregación.

LA CONTROVÈRSIA

Puede ser interesante, sin tener relación, recordar algunos ejemplos recientes en los que el tratamiento "evidente" no era superior a antiagregación o era contraproducente. Como el fracaso de la anticoagulación con Warfarina en el ictus criptogénico (WARSS trial), de la anticoagulación o los stent intracraneales en la estenosis intracraneal, de la angioplastia o de la endarterectomía en estenosis asintomáticas <70% o sintomáticas inferiores al 50%. Lo que parece evidente, no siempre lo es.

No debemos confundir el mensaje que intentamos transmitir. Que la oclusión percutánea del FOP no esté indicada no significa que esté contraindicada. Con los sistemas más recientes (Amplatzer®, Gore Helex® o Cardioform®) parece segura a largo plazo. No está indicada porque con los resultados actuales la eficacia de la oclusión es similar al tratamiento médico con antiagregantes y porque la elevada NNT lo convierten en una técnica ineficiente si pretendemos generalizarla, de forma arbitraria, considerando los resultados disponibles de ECR o metaanálisis (RoPE).

El cuarto y último ECR, REDUCE Trial, aún pendiente de ser publicado, en un seguimiento medio de 3,5 años en 664 pacientes de menos de 50 años randomizados 2:1 (441 oclusión FOP vs. 223 tratamiento médico), muestra la superioridad de la oclusión percutánea respecto a tratamiento médico antiagregante con una reducción de riesgo de un 77% respecto a tratamiento médico (HR 0,3 95% IC 0,09-0,62). Que en número absoluto significó 6 recurrencias en oclusión frente a 12 recurrencias en tratamiento médico, un resultado consistente en el análisis de subgrupos con beneficio en pacientes con shunt moderado-importante y con una incidencia de complicaciones mayores aceptable (eventos graves asociados a oclusión, 1.4%; sangrado mayor 1.8; fibrilación auricular 6,6%). Resultados realmente interesantes que, en mi opinión, pendientes de analizar la publicación con los detalles de la misma, NO justifican el generalizar un tratamiento como la oclusión percutánea. Sin embargo, podrían ser de ayuda identificando el perfil de paciente de riesgo candidato a oclusión, pese a algunas limitaciones como las perdidas de seguimiento en ambos grupos, el tamaño muestral pequeño o la oclusión percutánea de pacientes que de forma concurrente y fuera del estudio.

¿Dónde podríamos hacer una excepción?

El conocimiento actual, ratificado en guías de práctica clínica, recomienda tratamiento antiagregante en todos los pacientes con ictus criptogénico y FOP, con una recomendación grado III en la indicación de oclusión percutánea en prevención secundaria de ictus y la única excepción, en la que "podría considerarse" oclusión percutánea, en pacientes con ictus criptogénico, FOP y trombosis venosa profunda (evidencia IIb y recomendación grado C).

Considerando la literatura disponible, "podría considerarse" la oclusión percutánea en pacientes jóvenes (<50 años), con RoPE score elevado, shunt derecha-izquierda masivo (especialmente en situación basal) y

- Trombosis venosa profunda.
- Estados de trombofilia con riesgo de trombosis venosa y embolismo paradójico.
- Recurrencias o infartos en diferentes estadios en neuroimagen.

de hecho, en línea con las recomendaciones de diversas sociedades, incluida la American Heart Association y la American Stroke Association en las guías de 2011 revisadas recientemente en 2016.⁷

Si tuviera que concluir con una última recomendación, y pese a los resultados del estudio REDUCE que esperamos poder analizar en mayor detalle cuando sean publicados, me ratificaría en que NO está indicada la oclusión percutánea en pacientes con FOP, en línea con las guías actuales y la evidencia disponible. En cualquier caso, la FDA ha aprobado recientemente el sistema Amplatzer de oclusión percutánea en el FOP, lo que junto con los resultados del estudio REDUCE es muy probable que modifiquen nuestra práctica clínica habitual, que aumente la tendencia a la oclusión percutánea del FOP y que los pacientes lo soliciten con mayor frecuencia. Espero que seamos capaces de mantener el sentido común. Como en todo en la vida, no es aceptable generalizar y creo que está justificado en pacientes muy seleccionados, algo que ya hacemos desde hace años, utilizando algunas de las recomendaciones y evidencias que discutimos en estas controversias.

LA CONTROVÈRSIA

TAULA 1

Resumen de los 3 ensayos clínicos randomizados (ERC) publicados actualmente

	n	Segui. media	ITT	PP	NNT	Eventos		SAEs	
						Qco	Mco	Qco	Mco
CLOSURE I	909	2 a.	HR 0.78 (95% IC, 0.45-1.35) p= 0.37	-		5,5%	6,8%	13 (3,2%)	-
PC TRIAL	414	4,1 a.	HR 0.63 (95% IC, 0.24-1.62) p= 0.34	-		7 (3,4%)	11 (5,2%)	3 (1,5%)	-
RESPECT	980	2,1 (0-8 a.)	HR 0.49 (95% IC, 0.22-1.11) p= 0.08	HR 0.27 (95% IC, 0.10-0.75) p= 0.007	250 ITT 100 PP	9 (1,8%)	16 (3,2%)	9 (1,8%)	-

FIGURA 1

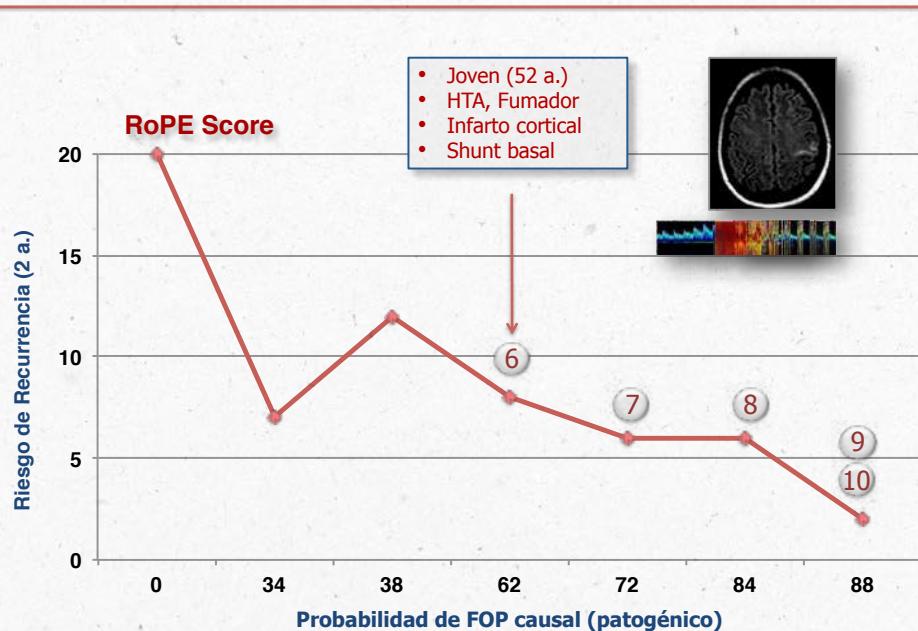
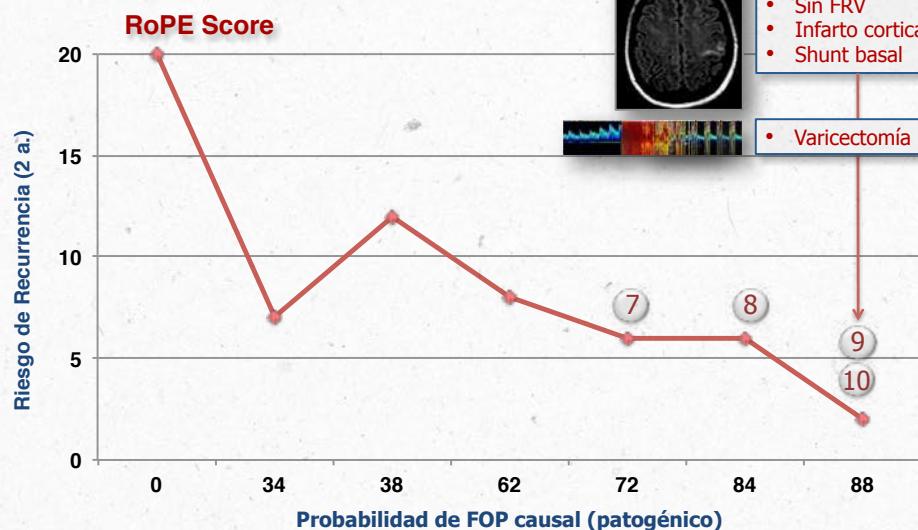
RoPE Score (Risk of Paradoxical Embolism)

FACTORES DE RIESGO (0 a 5 puntos)		POINT SCORE	Ictus Criptogénico (N=3023)	Ictus Criptogénico con FOP (N=1324)
			Probabilidad de FOP patogénico	Riesgo de recurrencia a 2 años
No Hipertensión	(1)	0-3		
No Diabetes	(1)	4		
No ictus o AIT previo	(1)	5	0%	20%
No Tabaquismo	(1)	6	38%	12%
Infarto cortical	(1)	7	34%	7%
EDAD (0 a 5 puntos)		8	62%	8%
< 30 años	(5)	9-10	72%	6%
30 a 39 años	(4)		84%	6%
40 a 49 años	(3)		88%	2%
50 a 59 años	(2)			
60 a 69 años	(1)			
> 70 años	(0)			

LA CONTROVERSIÀ

FIGURA 2

Dos ejemplos típicos, con un perfil similar y una indicación de oclusión diferente



LA CONTROVÈRSIA

BIBLIOGRAFIA

1. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 2012;366(11):991-9.
2. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, Andersen G, Ibrahim R, Schuler G, Walton AS, Wahl A, Windecker S, Jüni P; PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med.* 2013;368(12):1083-91.
3. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368(12):1092-100.
4. Jasper R, Blankenship JC. Patent foramen ovale closure to prevent secondary neurologic events. *Eur J Intern Med.* 2017 Jul 3. [Epub ahead of print].
5. Thaler DE, Ruthazer R, Weimar Ch, Mas J-L, Serena J, Homma S, Di Angelantonio E, Papetti F, Homma S, Mattle HP, Nedeltchev L, Mono M-L, Jaigobin CH, Michel P, Elkind MSV, Di Tullio MR, Lutz JS, Griffith J, Kent DM. Recurrent stroke predictors differ in medically treated patients with pathogenic vs. other PFOs. *Neurology.* 2014;83(3):221-226.
6. Serena J, Martí-Fàbregas J, Santamarina E, Rodríguez JJ, Pérez-Ayuso MJ, Masjuan J, Segura T, Gállego J, Dávalos A; on Behalf of the CODICIA (Right-to-Left Shunt in Cryptogenic Stroke) Study; for the Stroke Project of the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology. Recurrent Stroke and Massive Right-to-Left Shunt. Results From the Prospective Spanish Multicenter (CODICIA) Study. *Stroke.* 2008;39(12):3131-3136.
7. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke.* 2014;45(7):2160-236.
8. Wessler B, Kent D, Thaler D, Ruthazer R, Lutz J, Serena J. The RoPE Score and Right-to-Left Shunt Severity by Transcranial Doppler in the CODICIA Database. *Cerebrovasc Dis.* 2015;40(1-2):52-58.
9. Wessler B, Thaler D, Ruthazer R, Weimar C, Di Tullio M, Elkind M, Homma S, Lutz J, Mas JL, Mattle H, Meier B, Nedeltchev K, Papetti F, Di Angelantonio E, Reisman M, Serena J, Kent D. Transesophageal Echocardiography in Cryptogenic Stroke and PFO: The Analysis Title of Putative High Risk Features from the Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) Database. *Circulation: Cardiovascular Imaging.* 2014; 7(1):125-31.

EN EL PUNT DE MIRA

Comentari sobre...

Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Abe K et al. Lancet Neurol 2017, Vol 16 (7), p505-512



Dr. Miguel Ángel Rubio Pérez

Departament de Neurologia*

Hospital del Mar

Barcelona

Els resultats publicats en aquest treball són els que han motivat finalment l'aprovació d'un nou fàrmac per l'esclerosi lateral amiotòfica (ELA) als Estats Units. Es tracta d'un assaig clínic, fase III, on es compara edaravone (un "scavenger" de radicals lliures que ja s'havia estudiat en l'ictus, i que actua reduint l'estrés oxidatiu) amb placebo. Sense cap dubte és un article interessant però també controvertit, ja que tot i obrir la porta d'aquest nou fàrmac als Estats Units, l'agència Europea del medicament (EMA) encara no s'ha pronunciat al respecte.

L'assaig clínic s'ha portat a terme al Japó, amb 137 malalts; 69 van rebre edaravone i 68 placebo; sempre en administració conjunta amb riluzol si el malalt ja l'estava prenent prèviament. Els resultats mostren una menor caiguda en la puntuació de l'escala ALSFR-R (escala funcional d'ELA) respecte placebo (5,01 vs. 7,50; $p = 0,0013$) i en l'escala de qualitat de vida ALSAQ-40 (17,25 vs. 26,04; $p=0,0309$). Els efectes adversos descrits son molt discrets i en qualsevol cas, no superiors al placebo.

L'estudi té uns quants punts que poden ser considerats controvertits. Per una banda la duració de l'assaig clínic que és de tan sols 6 mesos, mentre que a les guies de disseny d'assajos clínics de la EMA recomanen 12-18 mesos. A més l'efecte descrit com a beneficis es discret; 2 punts i mig a 6 mesos de diferència en escala ALSFR-R. Tot i que aquesta

diferència sí que és estadísticament significativa, no queda gens clar si realment suposa una diferència clínicament rellevant². A més s'ha vist que l'anàlisi global de l'escala ALSFR-R no és un predictor fiable per si sol de l'evolució de la malaltia³. Òbviament, donada la durada de l'assaig no hi ha estimació sobre la informació relativa a la supervivència.

Un dels punts més controvertits és la selecció dels malalts. Cal tenir en compte que aquest fàrmac ja s'havia estudiat en un assaig fase III previament⁴ i el resultat va ser negatiu; no obstant un anàlisi post hoc va veure que un subgrup de malalts si que semblava que responien a la medicació. Basat en aquest anàlisi post hoc es van dissenyar els criteris d'inclusió pel present estudi; és a dir, es van incloure només els malalts que semblaven que havien respost a l'altre assaig. El perfil d'aquests malalts eren aquells amb molt pocs símptomes en el moment de la inclusió a l'assaig. Si bé té sentit des d'un punt de vista biològic (malalts molt avançats poques motoneuronas tindran encara per "rescatar"), limita la lectura de les conclusions del treball a un grup molt concret (aqueells en una etapa molt inicial) i sense conèixer dades relatives a la supervivència amb aquest fàrmac.

Com a conclusió, tot i la controvèrsia i no ser uns resultats espectaculars, no deixa de ser una notícia positiva i esperançadora per a un futur obert a altres teràpies fora apart el riluzol.

EN EL PUNT DE MIRA

BIBLIOGRAFIA

1. Takenaka K et al J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014 Nov-Dec;23(10):2748-52
2. Bedlack RS et al. How common are ALS plateaus and reversals? Neurology 2016 Mar 1;86(9):808-12
3. Rooney J et al. What does the ALSFR-R really measure? A longitudinal and survival analysis of functional dimension subscores in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017 May; 88 (5):381-385
4. Abe K et al. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2014;15:610-17.

ARTICLE DE REVISIÓ

GENETIC BASIS OF ISOLATED DYSTONIA



Dra. Enza Maria Valente

University of Pavia IRCCS
Santa Lucia Foundation



Dra. Núria Caballol

Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi
Consorci Sanitari Integral



Dr. Yaroslau Compta

Hospital Clínic de Barcelona,
IDIBAPS, Universitat de Barcelona

Abstract

In the last twenty years the discovery of several monogenic causes of dystonia has driven an important knowledge advance in the field of dystonia. The so-called DYT forms count now with up to 28 different DYT_s, ranging from DYT1 (torsin A or TOR1A) discovered in 1997, to DYT28 (KM2TB), identified in 2016.

With the new classification of dystonia published in 2013 new concepts such as isolated or combined dystonia have emerged. Moreover, the increasing recognition of monogenic forms has led (and is continuing to do so) to improved genotype-phenotype correlations, and is most needed to establish whether there are differences in the response to treatments among different genetic forms of dystonia.

Since the advent of the current genetic techniques such as next-generation-sequencing (NGS), genetic testing in dystonia has exponentially improved. With whole exome sequencing novel genes can be identified, but caution is required when interpreting the results. Hence, a comprehensive pre and post-test counselling is essential.

Here we provide an overview of the genetic basis of isolated dystonias and their shared pathogenetic pathways, along with some general practical indications for genetic testing.

Introduction

There have been several milestones in dystonia since its discovery more than a century ago, when Oppenheimer made his seminal description of "dystonia muscularum deformans" [1]. These include

the identification of cases secondary to structural damage [2], the first reports of dystonia with response to levodopa [3], the definition of focal dystonia [4], and the therapeutic breakthroughs of the introduction of botulinum toxin [5] and deep brain stimulation [6] in the eighties and the nineties of the past century.

Yet, what has probably driven the majority of changes in the field of dystonia in the last twenty years has been the discovery of several monogenic causes of dystonia, the so-called DYT forms, with up to 28 different DYT_s described so far, starting with DYT1 (torsin A or TOR1A) in 1997 until DYT28 (KM2TB), the last one identified in 2016 [for a review see 7]. The complexity of the classification, which originally assigned a number to every new locus identified, has led to a recent proposal of replacing the numbers by the abbreviation of the specific gene (for instance, DYT1 would change to DYT-TOR1A) [8].

The clinical relevance of all these newly identified monogenic forms of dystonia lays in the fact that the current classification of dystonia includes two axes with one being clinical (consisting of age at onset, body distribution, temporal pattern and associated features) and the other being etiological (thus including the possibility of an inherited and genetically determined origin)[9]. Moreover, the increasing recognition of monogenic forms has led (and is continuing to do so) to improved genotype-phenotype correlations, and is most needed to establish prognosis as well as predict response to treatments.

Before the discovery of the first dystonia genes (the "pregenetic era") it already became evident that there was a correlation between age at onset and

ARTICLE DE REVISIÓ

body distribution of dystonia. Thus, generalized cases accumulated in the infantile to adolescent ages being more frequently familial, with segmental and particularly focal dystonias concentrating in adulthood and being rather sporadic, suggesting underlying pathophysiological differences.

This review is focused on isolated dystonias, which according to the current classification is dystonia in the absence of other movement disorders (which when present qualify for the category of combined dystonia). Here we provide an overview of the genetic basis of both generalized and focal-segmental dystonias and their shared pathogenetic pathways, along with some general practical indications for genetic testing.

Genetic Basis Of Dominant Isolated Dystonias

For this review we will focus on selected monogenic forms owing to their frequency or their relevance in terms of genotype-phenotype correlation. (table 1).

DYT1 / DYT-TOR1A

This monogenic form, of early onset generalized dystonia, was first linked in 1997 to the TOR1A gene on chromosome 9q (OMIM 605204) [10]. From a clinical standpoint it typically initiates towards the late first or early second decade in one limb followed by generalization in the ensuing 5 years, but usually sparing the cranial-cervical region. The age of onset can vary, but does not exceed the late third decade. Rare cases have been reported with atypical phenotypes, including late onset (in the fourth-fifth decade), lack of generalization and cranial-cervical involvement [22]. It has been quite consistently found to show a good response to deep brain stimulation (DBS) [11].

In terms of its genetic features, the gene encodes TorsinA, a protein belonging to the superfamily of ATPases associated with a variety of activities (AAA) molecular chaperones. The main mutation consists of a deletion of 3 bp (GAG) leading to the loss of a glutamic acid within the TorsinA protein. IDYT1-dystonia is particularly common among the Ashkenazy Jews, and in fact the GAG deletion is inherited as a founder mutation dating back to the seventeenth century. However, the same deletion can also arise as a de novo mutation. Inheritance is autosomal dominant with reduced (30-40%) penetrance. Few other variants have been occasionally reported in isolated cases, but their pathogenetic relevance remains to be confirmed.

The mechanism of the mutation has been linked to aberrant localization of the mutant protein, tendency to aggregate and impaired interactions with other proteins [12].

DYT6 / DYT-THAP1

This DYT form is also of autosomal dominant inheritance and somewhat greater penetrance than DYT1. It is also characterized by early onset (between the first and the second decade of life), with generalization occurring in about half cases. Its distinctive clinical feature is severe involvement of the cranial-cervical sphere, as opposed to DYT1, with a particularly important speech component (laryngeal and oromandibular dystonia). A few cases have been reported with isolated appendicular tremor or focal neck dystonia [23]. DYT6 mutations have low frequency among sporadic cases (1-2%) [13].

The THAP1 gene (chromosome 8p; OMIM 609520) encodes a transcription factor (DNA binding sequence) and the mutant protein would exert its deleterious effect through dysregulated transcription of key genes, which might include TOR1A, since abnormally high levels of TOR1A have been encountered in some studies [14].

DYT28 / DYT-KMT2B

DYT28 dystonia originates from mutations (up to one third consisting of microdeletions) in the KMT2B gene (chromosome 19q; OMIM 617284). Clinically it is characterized by early onset (usually in the first decade) of lower limb dystonia similar to what is seen in DYT1, but also featuring prominent cervical, cranial and oro-mandibular involvement resulting in dysarthria or anarthria, dysphagia and chewing. It most often progresses to generalization, and accompanying myoclonus has been reported in two cases [15].

The occasional presence of certain phenotypic features can constitute helpful “clinical pearls” for suspecting this diagnosis, namely the presence of microcephaly, short stature, eye movement abnormalities such as strabismus and ocular motor apraxia, dysmorphic face (enlongated face, bulbous nasal tips, micrognathia), psychiatric disturbances (attention deficiency and hyperactivity disorder, obsessive-compulsive disorder), developmental delay, spasticity and systemic features (dermatological, renal) [16].

Also importantly, DYT28 can display MRI changes in the form of subtle symmetrical hypointensity of the globi pallidi (hypointense streaks), although these

ARTICLE DE REVISIÓ

need to be confirmed in larger cohorts, and has also been reported to show a good response to DBS [15].

Genetically, and at least so far, it appears to be the result of de novo mutations and the encoded protein is a histone methyltransferase, which intriguingly enough is involved in transcriptional regulation of TOR1A and THAP1 [16].

DYT4 / DYT-TUBB4a

This dominant form of generalized isolated dystonia (chromosome 19p; OMIM 602662) shows high penetrance. It results in adult onset dystonia starting with laryngeal dysphonia and progressing to generalization with prominent bulbar involvement, anarthria and dysphagia. It can also result in a peculiar gait disturbance described as "hobby horse gait". Good response to alcohol and propranolol has been reported [17].

The TUBB4a gene encodes an isoform of the beta-tubulin that forms heterodimers with the alpha-tubulin in the cytoskeleton, being highly expressed in the central nervous system [18].

Also interesting is the fact that mutations in the TUBB4a gene are clinically heterogeneous, also causing a distinct condition known as hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and the cerebellum (H-ABC; OMIM 612438). This is a rare neurodegenerative disorder with onset in the infancy and childhood, consisting of delayed early motor milestones and progressive walking difficulties including ataxia, along with chorea and dystonia, as well as cerebellar and pyramidal signs, and bulbar involvement (dysarthria and dysphagia) [19]. It ultimately leads to tetraparesis (wheelchair between age 5 and 21). In brain MRI studies the characteristic hypomyelination, cerebellar atrophy and absence of the putamina can be seen [19].

This phenotypic spectrum has been recently further complicated by the description of progressive spastic paraparesis with ataxia but no dystonia, nor cognitive impairment, mirrored in neuroimaging by the presence of hypomyelination and cerebellar atrophy, but no putaminal atrophy [20]. Forms with isolated hypomyelination (that is, without either cerebellar or putaminal MRI abnormalities) have also been reported [21].

DYT 24 / DYT-ANO3

In this type of autosomal dominant dystonia (chromosome 11p; OMIM 615034) with incomplete

penetrance, age at onset can vary from early childhood to the forties [26] but mostly in the late fourth decade.

DYT-ANO3 phenotype is characterized by focal onset tremulous cervical or upper-limb dystonia. Cases of laryngeal dystonia and blepharospasm are also described though in this form of dystonia legs are not involved and generalization has not been reported [27].

From a pathogenetic point of view, the ANO3 gene encodes for a Ca²⁺ activated chloride channel highly expressed in the striatum and possibly involved in modulation of neuronal excitability [26].

DYT 25 / DYT25-GNAL

In DYT 25-GNAL dystonia (chromosome 18p; OMIM 615073) mean age at onset is 31 years although it can variably range from 7 to 54 years [28].

In terms of body distribution, neck involvement is nearly always frequent (also at onset). Besides, in about half cases the dystonia can spread to other sites, with rare generalization [28].

At least 25 GNAL different types of mutations have been reported so far, mainly de novo.

This gene encodes for a subunit of the heterotrimeric proteins named golf (Gaolf), which are expressed in striatal neurons and it couples D1 dopamine and A2A adenosine receptor (A2AR) to the activation of adenylyl cyclase type 5 [29].

DYT23 / DYT-CIZ1

Heterozygous variants in the CIZ1 gene (chromosome 9q; OMIM 614860) have been reported only in a few patients with adult onset (ranging from 18 to 60 years), focal neck dystonia, however the pathogenic relevance of this gene still needs confirmation [24].

The CIZ1 gene encodes for a Cip-1 interacting zinc protein 1 that is expressed in brain and involved in DNA synthesis and cell-cycle control [25].

Genetic basis of recessive isolated dystonias

Here are described two forms of recessive dystonia, DYT2 and DYT26, that can manifest as generalized dystonia and isolated focal/segmental respectively. However, both genes remain putative and their role as causative of autosomal recessive dystonia is still questioned.

ARTICLE DE REVISIÓ

It should also be noted that some types of dystonia of some genes mentioned above (GNAL and THAP1) can rarely be inherited with a recessive pattern and cause familial childhood-onset generalized dystonia [30] or late-onset upper-limb dystonia and childhood-onset generalized dystonia in the same family [31]. Finally and again infrequently, mutations in ataxiatelangiectasia gene can mimic other phenotypes of isolated dystonia [32] or even myoclonic-dystonia (combined dystonia) [33].

DYT2/DYT2-HPCA

This recessive form of dystonia due to mutations in the HPCA gene encoding hippocalcin (chromosome 1p;OMIM 224500) was firstly described in 3 Sephardic Jewish siblings with childhood onset of neck or limb dystonia that progressed to segmental or generalized forms [34].

In terms of body distribution, cranial, speech and neck involvement can be seen, though with a benign course and less disability in adulthood [34].

In 2015 Charlesworth et al identified using a combination of homozygosity mapping and whole-exome sequencing another DYT2-HPCA consanguineous family demonstrating also that HPCA gene encoded a neuronal calcium sensor which was almost exclusively found at high levels in the striatum [35].

Nevertheless this form of dystonia is considered to be very rare according to recent studies that did not find any mutations in the HPCA gene in a pediatric population [36].

DYT27/ DYT- COL6A3

This is a form of recessive dystonia (chromosome 2q; OMIM 616411) just recently described in 2015 that involves COL6A3 (Collagen VI, alpha-3). This gene was previously associated with some congenital myopathies with either autosomal or recessive pattern of inheritance [37]. Clinically this is a focal/segmental early-onset (6-20 years) dystonia affecting the neck, face, bulbar muscles and upper limbs [38].

Strikingly, myopathy mutations are clustered in the N-terminal ant triple helical domain of the Col6A3 gene, while all reported dystonia-associated mutations remain in the C-terminal tail and all patients have one mutation in exon 41 [37].

However, doubts have been casted on COL6A3 pathogenicity in dystonia after just 9 heterozygous carriers of rare variants were identified in 955 patients with isolated dystonia or other movement disorders with dystonic features, with a second rare variant only found in one of those subjects (one with a previous diagnosis of Parkinson's disease with some dystonic posturing and previously genotyped as homozygous for PINK1 mutations) [39].

Pathogenetic mechanisms of dystonia

In the past few years, the increasing number of DYT genes has provided new insights in the cellular pathways involved in the pathogenesis of different forms of dystonia and has led us to understand dystonia as a neurodevelopmental disorder [40]. Some of the pathogenetic mechanisms can also be elucidated from animal models. Several of the mechanisms that are shared in isolated dystonias include dysregulated dopamine metabolism, abnormal calcium homeostasis, defects in cell-cycle regulation, abnormal synaptic maturation/function and altered endoplasmic reticulum/nuclear envelope interface [40-42].

Practical indications for genetic testing in dystonia

With the current diagnostic genetic techniques (next-generation-sequencing [NGS]), genetic testing in dystonia has exponentially improved, with target resequencing panels of genes or clinical exome being extremely useful for mutation screening of such clinically and genetically heterogeneous group of disorders. Moreover, with whole exome sequencing, novel genes can be identified even in small families or sporadic cases, and in the absence of clinical-imaging clues.

However, it now becomes mandatory for the clinician to get oriented in the riddle of new genes (some of which still seek confirmation), constructively interact with the geneticist for a better understanding of the correct genetic testing and provide the patients with adequate pre- and post-test genetic counseling, especially in case of positive results, which have implications for management, prenatal diagnosis and reproductive risk for relatives.

A tentative flow-chart might include the following steps:

ARTICLE DE REVISIÓ

Indication to genetic testing (patients with positive family history or phenotypic presentation suggestive of inherited dystonia) > pre-test counseling and informed consent > test & lab selection > genetic testing > interpretation of results (either positive or negative / ambiguous) > post-genetic counseling and considering whether further testing is required bringing the loop to a close.

Caution is obviously required in interpreting negative or ambiguous results, which may require a diagnostic reassessment, additional genetic testing and eventually inclusion of the patient in specific research projects.

In addition, with the advent of large scale NGS (such as whole exome sequencing), clinicians and patients should be aware of the possibility of incidental findings, that is, the detection of variants unrelated to dystonia but that have potential health or reproductive importance (for instance, discovery of BRCA1-2 mutations during research testing for dystonia). Hence a comprehensive pre- and post-test counseling is essential [43, 44].

Concluding remarks and take-home messages:

- Different genes may cause similar phenotypes and the other way around; many genes still remain to be identified
- Some clinical clues (age at onset, dystonia distribution, additional signs) may orient the diagnosis, but it is important not forgetting that the same gene can cause a spectrum of different phenotypes
- Inheritance and family history can be misleading (low penetrance, variants in the same gene inherited in a dominant or recessive fashion, somatic mosaicism in a healthy parent).
- NGS is of great help, but it requires caution and stringent criteria in the interpretation of identified variants
- Sharing data in the scientific community is essential

ARTICLE DE REVISIÓ

TABLE 1

Summary of genes involved in “isolated dystonia”

Gene	Model of inheritance rare model of inheritance	Protein function	Usual Phenotype	Unusual Other phenotypes
DYT1-TOR1A	AD	ATPase associated with a variety of cellular activities	Early-onset generalized dystonia (onset one leg)	Late onset dystonia, focal or segmental dystonia
DYT6-THAP1	AD/AR	Transcription factor	Early-onset mixed phenotype. Cranial (laryngeal-oromandibular) cervical and trunk involvement	Upper-body-segmental dystonia (writer's cramp) Severe generalised dystonia with infantile onset (AR inheritance)
DYT28-KM2TB	AD	Histone methyltransferase	Early-onset focal/segmental/generalized dystonia (leg/cranial/cervical, anartria, dysphagia); possibly associated systemic features	
DYT4-TUBB4A	AD	Beta-tubulin	Adult-onset laryngeal dystonia, generalization, prominent bulbar involvement, “hobbie-horse-gait”	H-ABC syndrome (hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and the cerebellum) Spastic paraparesis
DYT23-CIZ1	AD	DNA replicating factor	Isolated cervical dystonia	
DYT24-ANO3	AD	Calcium-activated chloride channels	Late-onset tremulous cervical or upper-limb dystonia	Laryngeal dystonia and blepharospasm
DYT25-GNAL	AD/AR	Golf (involved in signal transduction)	Adult-onset segmental dystonia with neck involvement (generalization can occur)	Very early-onset (1 yr) Generalization in childhood with mild intellectual disability (AR inheritance)
DYT2-HPCA	AR	Calcium sensor protein (regulating voltage-dependent calcium channels)	Childhood segmental or generalized dystonia (neck, cranial, speech, limb)	
DYT26-COL6A3	AR	Collagen VI, alpha-3	Focal/segmental early-onset dystonia (neck, face, bulbar muscles and upper limbs)	

ARTICLE DE REVISIÓ

BIBLIOGRAFIA

1. Oppenheim M. Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressive. Dystonia muscularorum deformans). *Neurol Centralbl* 1911;30:1090-107.
2. Narbona J, Obeso JA, Tuñon T, et al. Hemi-dystonia secondary to localised basal ganglia tumour. *J Neurol Neurosurg Psych* 1984;47(7):704-9.
3. Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC. Dopa-responsuve dystonia. *Neurology* 1988;50:377-84.
4. Sheehy MP, Marsden CD. Writers' cramp: a focal dystonia. *Brain* 1982;105:461-80.
5. Mauriello JA. Blepharospasm, Meige Syndrome and hemifacial spasm: treatment with botulinum toxin. *Neurology* 1985;35(10):1499-500.
6. Islekel S, Zileli M, Zileli B. Unilateral pallidal stimulation in cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;72(2-4):248-52.
7. Lohmann K, Klein C. Update on the genetics of Dystonia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17(26):1-12.
8. Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, et al. Nomenclature of Genetic Movement Disorders: Recommendations of the International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force. *Mov Disord* 2016;31(4):436-57.
9. Albanese A, Bathia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of Dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013;28(7):863-73.
10. Ozelius LJ, Hewett J, Kramer P, et al. Fine localization of the torsion dystonia gene (DYT1) on human chromosome 9q34:YAC map and linkage disequilibrium. *Genome Res* 1997;7(5):483-94.
11. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005;352(5):459-67.
12. Segawa M and Nomura Y. Genetics and pathophysiology of primary dystonia with special emphasis on DYT1 and DYT5. *Semin Neurol* 2014;34(3):306-11.
13. Vemula SR, Xiao J, Zhao Y, et al. A rare sequence variant in intron 1 of THAP1 is associated with primary dystonia. *Mol Genet Genomic Med* 2014;2(3):261-72.
14. Bonetti M, Barzaghi C, Brancati F, et al. Mutation screening of the DYT6/THAP1 gene in Italy. *Mov Disord* 2009;24(16):2424-7.
15. Meyer E, Carss KJ, Rankin J, et al. Mutations in the histone methyltransferase gene KMT2B cause complex early-onset dystonia. *Nat Genet* 2017;49(2):223-37.
16. Zech M, Boesch S, Maier EM, et al. Haploinsufficiency of KMT2B, encoding the Lysine-specific Histone methyltransferase 2B results in early-onset Generalized Dystonia. *Am J Hum Genet* 2016;99(6):1377-87.
17. Erro R, Hersheson J, Ganos C, et al. H-ABC syndrome and DYT4: Variable expressivity or pleiotropy of TUBB4 mutations?. *Mov Disord* 2015;30(6):828-33.
18. Hersheson J, Mencacci NE, Davis M, et al. Mutations in the autoregulatory domain of B-tubulin 4a cause hereditary dystonia. *Ann Neurol* 2013; 73(4):537-45.
19. Hamilton EM, Polder E, Vanderver A, et al. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum: further delineation of the phenotype and genotype-phenotype correlation. *Brain* 2014;137:1921-30.
20. Kancheva D, Chamova T, Guergueltcheva V, et al. Mosaic dominant TUBB4A mutation in an inbred family with complicated hereditary spastic paraparesia. *Mov Disord* 2015;30(6):854-8.
21. Pizzino A, Pierson TM, Guo Y, et al. TUBB4A de novo mutations cause isolated hypomyelination. *Neurology* 2014;83(10):898-902.
22. Gambarin M, Valente EM, Liberini P, et al. Atypical phenotypes and clinical variability in a large Italian family with DYT1-primary torsion dystonia. *Mov Disord* 2006;21(10):1782-4.
23. LeDoux MS, Xiao J, Rudzinskam M, et al. Genotype-phenotype correlations in THAP1 dystonia: molecular foundations and description of new cases. *Park Relat Disord* 2012;18(5):414-25.
24. Xiao J, Uitti RJ, Zhao Y, et al. Mutations in CIZ1 cause adult onset primary cervical dystonia. *Ann Neurol* 2012;71(4):458-69.
25. Liu Q, Niu N, wada Y, et al. The role of Cdkn1A-Interacting Zinc Finger Protein 1 (CIZ1) in DNA Replication and pathophysiology. *Int J Mol Sci* 2016;17(2):212

ARTICLE DE REVISIÓ

BIBLIOGRAFIA

26. Charlesworth G, Plagnol V, Holmström KM, et al. Mutations in ANO3 cause dominant craniocervical dystonia: ion channel implicated in pathogenesis. *Am J Hum Genet* 2012;91(6):1041-50.
27. Stamelou M, Charlesworth G, Cordivari C, et al. The phenotypic spectrum of DYT24 due to ANO3 mutations. *Mov Disord* 2014;29(7):928-34.
28. Fuchs T, Saunders-Pullman R, Masuho I, et al. Mutations in GNAL cause primary torsion dystonia. *Nat Genet* 2013;45(1):88-92.
29. Vemula SR, Puschmann A, Xiao J, et al. Role of G (olf) in familial and sporadic adult-onset primary dystonia. *Hum Mol Genet* 2013;22(12):2510-9.
30. Masuho I, Fang M, Geng C, et al. Homozygous GNAL mutations associated with familial childhood-onset generalized dystonia. *Neurol Genet* 2016;2(3):e78.
31. Schneider SA, Ramirez A, Shafiee K, et al. Homozygous THAP1 mutations as cause of early-onset generalized dystonia. *Mov Disord* 2011;26(5): 858-61.
32. Saunders-Pullman R, Raymond D, Stoessl AJ, et al. Variant ataxia-telangiectasia presenting as primary-appearing dystonia in Canadian Mennonites. *Neurology* 2012;78(9):649-57.
33. Cummins G, Jawad T, Taylor M et al. Myoclonic head jerks and extensor axial dystonia in the variant form of ataxia telangiectasia. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(12):1173-4.
34. Khan NL, Wood NW and Bathia KP. Autosomal recessive DYT2-like primary torsion dystonia: a new family. *Neurology* 2003;61(12):1801-3.
35. Charlesworth G, Angelova PR, Bartolomé-Robledo F, et al. Mutations in HPCA cause autosomal-recessive primary isolated dystonia. *Am J Hum Genet* 2015;96(4):657-65.
36. Carecchio M, Reale C, Invernizzi F, et al. DYT2 screening in early-onset isolated dystonia. *Eur J Paediatr Neurol* 2017;21(2):269-71.
37. Zech M, Lam DD, Francescatto L, et al. Recessive mutations in the 3 (VI) collagen gene COL6A3 cause early-onset isolated dystonia. *Am J Hum Genet* 2015;96(6):883-93.
38. Jochim A, Zech M, Gora-Stahlberg G, et al. The clinical phenotype of early-onset isolated dystonia caused by recessive COL6A3 mutations (DYT27). *Mov Disord* 2016;31(5):747-50.
39. Lohmann K, Schlicht F, Svetel M, et al. The role of mutations in COL6A3 in isolated dystonia. *J Neurol*. 2016 Apr;263(4):730-4.
40. Ledoux MS, Dauer WT and Warner TT. Emerging common molecular pathways for primary dystonia. *Mov Disord* 2013;28(7):968-81.
41. Richter F, Richter A. Genetic animal models of dystonia: common features and diversities. *Prog Neurobiol* 2014;121:91-113.
42. Domingo A, Erro R, Lohmann K. Novel Dystonia Genes: Clues on Disease Mechanisms and the Complexities of High-Throughput Sequencing. *Mov Disord*. 2016;31(4):471-7.
43. ACMG Board of Directors. ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing. *Genet Med* 2015;17(1):68-9.
44. Charlesworth G, Bathia K and Wood NW. The genetics of dystonia: new twist in an old tail. *Brain* 2013;136:2017-37.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

ESCLEROSI MÚLTIPLE I NEUROIMMUNOLOGIA

- ▶ **Psychometric properties of the SDM-Q-9 questionnaire for shared decision-making in multiple sclerosis: item response theory modelling and confirmatory factor analysis** *Health Qual Life Outcomes.* 2017; 15: 79

Ballesteros J, Moral E, Brieva L, Ruiz-Beato E, Prefasi D, Maurino J

- ▶ **Metabolomic signatures associated with disease severity in multiple sclerosis** *Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017 Mar; 4(2): e321.

Viloslada P, Alonso C, Agirrezabal I, Kotelnikova E, Zubizarreta I, Pulido-Valdeolivas I, Saiz A, Comabella M, Montalban X, Villar L, Alvarez-Cermeño JC, Fernández O, Alvarez-Lafuente R, Arroyo R, Castro A

- ▶ **Gut dysbiosis and neuroimmune responses to brain infection with Theiler's murine encephalomyelitis virus** *Sci Rep.* 2017; 7: 44377.

Carrillo-Salinas FJ, Mestre L, Mecha M, Feliú A, del Campo R, Villarrubia N, Espejo C, Montalbán X, Álvarez-Cermeño J C, Villar L M, Guaza C

- ▶ **Absence of antibodies against KIR4.1 in multiple sclerosis: A three-technique approach and systematic review.** *PLoS One.* 2017; 12(4): e0175538.

Navas-Madroñal M, Valero-Mut A, Martínez-Zapata MJ, Simón-Talero MJ, Figueroa S, Vidal-Fernández N, López-Góngora M, Escartín A, Querol L

- ▶ **Clinical practice of analysis of anti-drug antibodies against interferon beta and natalizumab in multiple sclerosis patients in Europe: A descriptive study of test results.** *PLoS One.* 2017; 12(2): e0170395.

Link J, Ramanujam R, Auer M, Ryner M, Hässler S, Bachelet D, Mbogning C, Warnke C, Buck D, Hyldgaard Jensen PE, Sievers C, Ingenhoven K, Fissolo N, Lindberg R, Grummel V, Donnellan N, Comabella M, Montalban X, Kieseier B, Sørensen PS, Hartung HP, Derfuss T, Lawton A, Sikkema D, Pallardy M, Hemmer B, Deisenhammer F, Broët P, Dönnes P, Davidson J, Fogdell-Hahn A, ABIRISK Consortium

- ▶ **Epicenters of dynamic connectivity in the adaptation of the ventral visual system.** *Hum Brain Mapp.* 2017 Apr;38(4):1965-1976.

Prćkovska V, Huijbers W, Schultz A, Ortiz-Teran L, Peña-Gomez C, Viloslada P, Johnson K, Sperling R, Sepulcre J.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

ESCLEROSI MÚLTIPLE I NEUROIMMUNOLOGIA

- **Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis.** *N Long-term Outcomes Study Group. JAMA Neurol. 2017 Apr 1;74(4):459-469..*

Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL, Bowen JD, Farge D, Fassas A, Freedman MS, Georges GE, Gualandi F, Hamerschlak N, Havrdova E, Kimiskidis VK, Kozak T, Mancardi GL, Massacesi L, Moraes DA, Nash RA, Pavletic S, Ouyang J, Rovira M, Saiz A, Simoes B, Trneny M, Zhu L, Badoglio M, Zhong X, Sormani MP, Saccardi R; Multiple Sclerosis–Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (MS-AHSCT)

- **DPPX antibody-associated encephalitis: Main syndrome and antibody effects.** *Neurology. 2017 Apr 4;88(14):1340-1348.*

Hara M, Ariño H, Petit-Pedrol M, Sabater L, Titulaer MJ, Martinez-Hernandez E, Schreurs MW, Rosenfeld MR, Graus F, Dalmau J.

- **The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis.** *Nat Rev Neurol. 2017 May;13(5):290-301.*

van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, Titulaer MJ.

- **Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease.** *Neurology. 2017 May 2;88(18):1736-1743.*

Gaig C, Graus F, Compta Y, Högl B, Bataller L, Brüggemann N, Giordana C, Heidbreder A, Kotschet K, Lewerenz J, Macher S, Martí MJ, Montojo T, Pérez-Pérez J, Puertas I, Seitz C, Simabukuro M, Téllez N, Wandinger KP, Iranzo A, Ercilla G, Sabater L, Santamaría J, Dalmau J.

- **Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System.** *Physiol Rev. 2017 Apr;97(2):839-887.*

Dalmau J, Geis C, Graus F.

- **Netrin-1 receptor antibodies in thymoma-associated neuromyotonia with myasthenia gravis.** *Neurology. 2017 Mar 28;88(13):1235-1242.*

Torres-Vega E, Mancheño N, Cebrián-Silla A, Herranz-Pérez V, Chumillas MJ, Moris G, Joubert B, Honnorat J, Sevilla T, Vilchez JJ, Dalmau J, Graus F, García-Verdugo JM, Bataller L.

- **Evaluating the effect of multiple sclerosis lesions on automatic brain structure segmentation.** *Neuroimage Clin. 2017 May 8;15:228-238.*

González-Villà S, Valverde S, Cabezas M, Pareto D, Vilanova JC, Ramió-Torrentà L, Rovira À, Oliver A, Lladó X.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

ESCLEROSI MÚLTIPLE I NEUROIMMUNOLOGIA

- ▶ **Brain atrophy 15 years after CIS: Baseline and follow-up clinico-radiological correlations.** *Mult Scler.* 2017 Apr 1:1352458517707070. doi: 10.1177/1352458517707070. [Epub ahead of print]
Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J, Pareto D, Tur C, Arrambide G, Otero-Romero S, Huerga E, Mitjana R, Auger C, Tintoré M, Rovira A, Montalban X.
- ▶ **Improving automated multiple sclerosis lesion segmentation with a cascaded 3D convolutional neural network approach.** *Neuroimage.* 2017 Apr 19;155:159-168.
Valverde S, Cabezas M, Roura E, González-Villà S, Pareto D, Vilanova JC, Ramió-Torrentà L, Rovira À, Oliver A, Lladó X.
- ▶ **Brain Atrophy in Multiple Sclerosis: Clinical Relevance and Technical Aspects.** *Neuroimaging Clin N Am.* 2017 May;27(2):289-300.
Sastre-Garriga J, Pareto D, Rovira À.
- ▶ **MR Imaging in Monitoring and Predicting Treatment Response in Multiple Sclerosis.** *Neuroimaging Clin N Am.* 2017 May;27(2):277-287.
Río J, Auger C, Rovira À.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

PATOLOGIA VASCULAR CEREBRAL

- ▶ **Bayés syndrome and acute cardioembolic ischemic stroke.** *World J Clin Cases.* 2017 Mar 16; 5(3): 93-101.

Arboix A, Martí L, Dorison S, Sánchez MJ

- ▶ **The Randomized Controlled STRAWINSKI Trial: Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy after Stroke.** *Front Neurol.* 2017; 8: 153. Published online 2017 Apr 24. doi: 10.3389/fneur.2017.00153.

Ulm L, Hoffmann S, Nabavi D, Hermans M, Mackert BM, Hamilton F, Schmehl I, Junghuhnsing GJ, Montaner J, Bustamante A, Katan M, Hartmann A, Ebmeyer S, Dinter C, Wiemer JC, Hertel S, Meisel C, Anker SD, Meisel A

- ▶ **GRECOS Project (Genotyping Recurrence Risk of Stroke): The Use of Genetics to Predict the Vascular Recurrence After Stroke.** *Stroke.* 2017 May;48(5):1147-1153.

Fernández-Cadenas I, Mendióroz M, Giralt D, Nafria C, García E, Carrera C, Gallego-Fabrega C, Domingues-Montanari S, Delgado P, Ribó M, Castellanos M, Martínez S, Freijo M, Jiménez-Conde J, Rubiera M, Alvarez-Sabín J, Molina CA, Font MA, Grau Olivares M, Palomeras E, Pérez de la Ossa N, Martínez-Zabaleta M, Masjuan J, Moniche F, Canovas D, Piñana C, Purroy F, Cocho D, Navas I, Tejero C, Aymerich N, Cullell N, Muñoz E, Serena J, Rubio F, Dávalos A, Roquer J, Arenillas JF, Martí-Fábregas J, Keene K, Chen WM, Worrall B, Sale M, Arboix A, Krupinski J, Montaner J; GRECOS Study Group.

- ▶ **Influence of Hospital Type on Outcomes of Individuals Aged 80 and Older with Stroke Treated Using Intravenous Thrombolysis.** *J Am Geriatr Soc.* 2017 Jun 2. doi: 10.1111/jgs.14935. [Epub ahead of print]

Purroy F, Vena A, Cánovas D, Cardona P, Cocho D, Cuadrado-Godia E, Chamorro A, Dávalos A, Garcés M, Gomis M, Krupinski J, Palomeras E, Ribó M, Roquer J, Rubiera M, Sanahuja J, Saura J, Serena J, Ustrell X, Vargas M, Benabdellah I, Abilleira S, Gallofré M; Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium. Soriano-Tárraga C, Subirana I, Muñoz D, Gómez-González A, Puig-Pijoan A, Roquer J.

- ▶ **Direct transfer to angiosuite to reduce door-to-puncture time in thrombectomy for acute stroke.** *J Neurointerv Surg.* 2017 Apr 26. pii: neurintsurg-2017-013038. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013038.

Ribó M, Boned S, Rubiera M, Tomasello A, Coscojuela P, Hernández D, Pagola J, Juega J, Rodríguez N, Muchada M, Rodríguez-Luna D, Molina CA.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

PATOLOGIA VASCULAR CEREBRAL

- **Safety and efficacy of thrombectomy in acute ischaemic stroke (REVASCAT): 1-year follow-up of a randomised open-label trial.** *Lancet Neurol.* 2017 May;16(5):369-376.

Dávalos A, Cobo E, Molina CA, Chamorro A, de Miquel MA, Román LS, Serena J, López-Cancio E, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Rubiera M, Gomis M, Renú A, Lara B, Martí-Fàbregas J, Jankowitz B, Cerdà N, Jovin TG; REVASCAT Trial Investigators.

RESUM

ANTECEDENTS

L'assaig REVASCAT i altres estudis han demostrat que la trombectomia neurovascular millora els resultats als 90 dies després de l'accident cerebrovascular. No obstant això, es desconeix si el benefici observat es manté a llarg terme. Presentem els resultats de l'anàlisi de 12 mesos pre-especificat de l'assaig REVASCAT.

MÈTODES

Els pacients amb ictus isquèmic agut que van poder ser tractats dins de les 8 h del començament dels símptomes van ser assignats aleatoriament a teràpia mèdica (incloent l'alteplasa intravenosa quan estava indicada) i trombectomia neurovascular amb Solitaire FR o tractament mèdic sol. La principal mesura de resultat secundària a un any de seguiment va ser la discapacitat mitjançant distribució de l'escala de Rankin modificada (mRS), anant de 0 (sense símptomes) a 6 (mort) amb les categories 5 (discapacitat greu) i 6 (mort) unides en una categoria (discapacitat severa o mort). Altres mesures de resultat secundàries pre-especificades van incloure la qualitat de vida relacionada amb la salut, mesurada amb l'índex d'utilitat del qüestionari EuroQol de cinc dimensions (EQ-5D) (entre -0,3 i 1, valors més alts indiquen una millor qualitat de vida), la taxa d'independència funcional (MRS 0-2), i la funció cognitiva mesurada amb el Trail Making Test. Els punts finals als 12 mesos van ser evaluats per investigadors emmascarats. L'assaig es va registrar en Clinicaltrials.gov (NCT01692379).

RESULTATS

Des del 24 de novembre de 2012 fins al 12 de desembre de 2014, 206 pacients van ser assignats aleatoriament a teràpia mèdica més tractament endovascular ($n = 103$) o tractament mèdic sol ($n = 103$), en quatre centres de Catalunya. Als 12 mesos posteriors a l'assignació a l'atzar, basant-se en 205 dels 206 resultats disponibles als 12 mesos, la trombectomia va reduir la discapacitat en el rang de la mRS (odds ràtio ajustada [aOR] 1.80, 95% CI 1.09-2.99) i va associar-se a una major independència funcional (mRS = 0-2; 45 [44%] de 103 pacients enfront de 31 [30%] de 103 pacients; aOR 1.86; IC del 95%: 1.01-3.44). La qualitat de vida relacionada amb la salut va ser superior en el grup de trombectomia (puntuació mitjana de l'índex d'utilitat EQ-5D, 0.46 [SD 0.38] en el grup de trombectomia vs 0.33 [0.33] en el grup de control, diferència 0.12 [IC 95% 0.03-0.22]; $p = 0.01$). La mortalitat a 1 any va ser de 23% (24 de 103 pacients) en el grup de trombectomia versus 24% (25 de 103 pacients) en el grup control.

CONCLUSIONS

Als 12 mesos de seguiment, la trombectomia neurovascular va reduir la discapacitat després de l'accident cerebrovascular i va millorar la qualitat de vida relacionada amb la salut, la qual cosa indica un benefici sostingut. Aquests resultats tenen importants implicacions clíniques i de salut pública per avaluar la rendibilitat de la intervenció a llarg termini.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

PATOLOGIA VASCULAR CEREBRAL

- ▶ **Vessel Patency at 24 Hours and Its Relationship With Clinical Outcomes and Infarct Volume in REVASCAT Trial (Randomized Trial of Revascularization With Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting Within Eight Hours of Symptom Onset). *Stroke.* 2017 Apr;48(4):983-989.**

Millán M, Remollo S, Quesada H, Renú A, Tomasello A, Minhas P, Pérez de la Ossa N, Rubiera M, Llull L, Cardona P, Al-Ajlan F, Hernández M, Assis Z, Demchuk AM, Jovin T, Dávalos A; REVASCAT Trial Investigators.

- ▶ **Combined Intravenous Thrombolysis and Thrombectomy vs Thrombectomy Alone for Acute Ischemic Stroke: A Pooled Analysis of the SWIFT and STAR Studies. *JAMA Neurol.* 2017 Mar 1;74(3):268-274.**

Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater LA, Nogueira RG, Clark W, Dávalos A, Bonafé A, Jahan R, Fischer U, Gralla J, Saver JL, Pereira VM.

- ▶ **Diffusion tensor imaging as a prognostic biomarker for motor recovery and rehabilitation after stroke. *Neuroradiology.* 2017 Apr;59(4):343-351.**

Puig J, Blasco G, Schlaug G, Stinear CM, Daunis-I-Estadella P, Biarnes C, Figueras J, Serena J, Hernández-Pérez M, Alberich-Bayarri A, Castellanos M, Liebeskind DS, Demchuk AM, Menon BK, Thomalla G, Nael K, Wintermark M, Pedraza S.

- ▶ **Use of Noncontrast Computed Tomography and Computed Tomographic Perfusion in Predicting Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Alteplase Therapy. *Stroke.* 2017 Jun;48(6):1548-1553.**

Batchelor C, Pordeli P, d'Esterre CD, Najm M, Al-Ajlan FS, Boesen ME, McDougall C, Hur L, Fainardi E, Shankar JJS, Rubiera M, Khaw AV, Hill MD, Demchuk AM, Sajobi TT, Goyal M, Lee TY, Aviv RI, Menon BK.

- ▶ **Regional Comparison of Multiphase Computed Tomographic Angiography and Computed Tomographic Perfusion for Prediction of Tissue Fate in Ischemic Stroke. *Stroke.* 2017 Apr;48(4):939-945.**

d'Esterre CD, Trivedi A, Pordeli P, Boesen M, Patil S, Hwan Ahn S, Najm M, Fainardi E, Shankar JJ, Rubiera M, Almekhlafi MA, Mandzia J, Khaw AV, Barber P, Coutts S, Hill MD, Demchuk AM, Sajobi T, Forkert ND, Goyal M, Lee TY, Menon BK.

- ▶ **Visual hallucinations in patients with acute stroke: a prospective exploratory study. *Eur J Neurol.* 2017 May;24(5):734-740.**

Morenas-Rodríguez E, Camps-Renom P, Pérez-Cordón A, Horta-Barba A, Simón-Talero M, Cortés-Vicente E, Guisado-Alonso D, Vilaplana E, García-Sánchez C, Gironell A, Roig C, Delgado-Mederos R, Martí-Fàbregas J.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

ALZHEIMER I ALTRES DEMÈNCIES

- **Altered Ca²⁺ homeostasis induces Calpain-Cathepsin axis activation in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.** *Acta Neuropathol Commun.* 2017; 5: 35.

Llorens F, Thüne K, Sikorska B, Schmitz M, Tahir W, Fernández-Borges N, Cramm M, Gotzmann N, Carmona M, Streichenberger N, Michel U, Zafar S, Schuetz AL, Rajput A, Andréoletti O, Bonn S, Fischer A, Liberski PP, Torres JM, Ferrer I, Zerr I

- **C-terminal fragments of the amyloid precursor protein in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for Alzheimer disease.** *Sci Rep.* 2017; 7: 2477.

García-Ayllón M, Lopez-Font I, P. Boix CP, Fortea J, Sánchez-Valle R, Lleó A, Molinuevo JL, Zetterberg H, Blennow K, Sáez-Valero J

- **Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease in Down syndrome.** *Alzheimers Dement (Amst)* 2017; 8: 1-10.

Dekker AD, Fortea J, Blesa R, De Deyn PP

- **Regional Cerebral Blood Flow in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Measured with Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging.** *Int J Alzheimers Dis.* 2017; 2017: 5479597.

Sierra-Marcos A

- **Cognitive Composites Domain Scores Related to Neuroimaging Biomarkers within Probable-Amnestic Mild Cognitive Impairment-Storage Subtype.** *J Alzheimers Dis.* 2017; 57(2): 447-459.

Espinosa A, Alegret M, Pesini P, Valero S, Lafuente A, Buendía M, San José I, Ibarria M, Tejero MA, Giménez J, Ruiz S, Hernández I, Pujadas F, Martínez-Lage P, Munuera J, Arbizu J, Tárraga L, Hendrix SB, Ruiz A, Becker JT, M. Landau SM, Sotolongo-Grau O, Sarasa M, Boada M, for the AB255 Study Group, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

- **Dementia with Lewy Bodies: Molecular Pathology in the Frontal Cortex in Typical and Rapidly Progressive Forms.** *Front Neurol.* 2017; 8: 89.

Garcia-Esparcia P, López-González I, Grau-Rivera O, García-Garrido MF, Konetti A, Llorens F, Zafar S, Carmona M, del Rio JA, Zerr I, Gelpí E, Ferrer I

- **CSF sAPP β , YKL-40, and neurofilament light in frontotemporal lobar degeneration.** *Neurology.* 2017 Jun 7. doi: 10.1212/WNL.0000000000004088.

Alcolea D, Vilaplana E, Suárez-Calvet M, Illán-Gala I, Blesa R, Clarimón J, Lladó A, Sánchez-Valle R, Molinuevo JL, García-Ribas G, Compta Y, Martí MJ, Piñol-Ripoll G, Amer-Ferrer G, Noguera A, García-Martín A, Fortea J, Lleó A.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

ALZHEIMER I ALTRES DEMÈNCIES

- ▶ **Longitudinal brain structural changes in preclinical Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement.* 2017 May;13(5):499-509.
Pegueroles J, Vilaplana E, Montal V, Sampedro F, Alcolea D, Carmona-Iragui M, Clarimon J, Blesa R, Lleó A, Fortea J; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.
- ▶ **Cerebrospinal fluid mitochondrial DNA in the Alzheimer's disease continuum.** *Neurobiol Aging.* 2017 May;53:192.e1-192.e4.
Cervera-Carles L, Alcolea D, Estanga A, Ecay-Torres M, Izagirre A, Clerigué M, García-Sebastián M, Villanúa J, Escalas C, Blesa R, Martínez-Lage P, Lleó A, Fortea J, Clarimón J.
- ▶ **Cerebral amyloid angiopathy in Down syndrome and sporadic and autosomal-dominant Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement.* 2017 Apr 29. doi: 10.1016/j.jalz.2017.03.007.
Carmona-Iragui M, Balasa M, Benejam B, Alcolea D, Fernández S, Videla L, Sala I, Sánchez-Saudinós MB, Morenas-Rodríguez E, Ribosa-Nogué R, Illán-Gala I, Gonzalez-Ortiz S, Clarimón J, Schmitt F, Powell DK, Bosch B, Lladó A, Rafii MS, Head E, Molinuevo JL, Blesa R, Videla S, Lleó A, Sánchez-Valle R, Fortea J.
- ▶ **Diagnostic and Prognostic Value of the Combination of Two Measures of Verbal Memory in Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease.** *J Alzheimers Dis.* 2017;58(3):909-918.
Sala I, Illán-Gala I, Alcolea D, Sánchez-Saudinós MB, Salgado SA, Morenas-Rodríguez E, Subirana A, Videla L, Clarimón J, Carmona-Iragui M, Ribosa-Nogué R, Blesa R, Fortea J, Lleó A.
- ▶ **C-terminal fragments of the amyloid precursor protein in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for Alzheimer disease.** *JSci Rep.* 2017 May 30;7(1):2477.
García-Ayllón MS, Lopez-Font I, Boix CP, Fortea J, Sánchez-Valle R, Lleó A, Molinuevo JL, Zetterberg H, Blennow K, Sáez-Valero J.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

PARKINSON I TRASTORNS DEL MOVIMENT

- ▶ **Mutation Spectrum in the CACNA1A Gene in 49 Patients with Episodic Ataxia.** *Sci Rep.* 2017; 7: 2514.
Sintas C, Carreño O, Fernández-Castillo N, Corominas R, Vila-Pueyo M, Toma C, Cuenca-León E, Barroeta I, Roig C, Volpini V, Macaya A, Cormand B
- ▶ **Discriminating cognitive status in Parkinson's disease through functional connectomics and machine learning.** *Sci Rep.* 2017; 7: 45347.
Abós A, Baggio HC, Segura B, García-Díaz AI, Compta Y, Martí MJ, Valldeoriola F, Junqué C
- ▶ **Longitudinal assessment of excessive daytime sleepiness in early Parkinson's disease.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 May 29. doi: 10.1136/jnnp-2016-315023.
Amara AW, Chahine LM, Caspell-Garcia C, Long JD, Coffey C, Högl B, Vidénovic A, Iranzo A, Mayer G, Foldvary-Schaefer N, Postuma R, Oertel W, Lasch S, Marek K, Simuni T; Parkinson's Progression Markers Initiative.
- ▶ **Brain correlates of progressive olfactory loss in Parkinson's disease.** *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 May 10. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.05.005.
Campabadal A, Uribe C, Segura B, Baggio HC, Abos A, Garcia-Díaz AI, Martí MJ, Valldeoriola F, Compta Y, Bargallo N, Junqué C.
- ▶ **Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology?** *SMov Disord.* 2017 May 13. doi: 10.1002/mds.27034.
Respondek G, Kurz C, Arzberger T, Compta Y, Englund E, Ferguson LW, Gelpi E, Giese A, Irwin DJ, Meissner WG, Nilsson C, Pantelyat A, Rajput A, van Swieten JC, Troakes C, Josephs KA, Lang AE, Mollenhauer B, Müller U, Whitwell JL, Antonini A, Bhatia KP, Bordelon Y, Corvol JC, Colosimo C, Dodel R, Grossman M, Kassubek J, Krismer F, Levin J, Lorenzl S, Morris H, Nestor P, Oertel WH, Rabinovici GD, Rowe JB, van Eimeren T, Wenning GK, Boxer A, Golbe LI, Litvan I, Stamelou M, Höglinder GU; Movement Disorder Society-Endorsed PSP Study Group.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

PARKINSON I TRASTORNS DEL MOVIMENT

- **Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria.**
Mov Disord. 2017 Jun;32(6):853-864.

Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, Mollenhauer B, Müller U, Nilsson C, Whitwell JL, Arzberger T, Englund E, Gelpi E, Giese A, Irwin DJ, Weissner WG, Pantelyat A, Rajput A, van Swieten JC, Troakes C, Antonini A, Bhatia KP, Bordelon Y, Compta Y, Corvol JC, Colosimo C, Dickson DW, Dodel R, Ferguson L, Grossman M, Kassubek J, Krismer F, Levin J, Lorenzl S, Morris HR, Nestor P, Oertel WH, Poewe W, Rabinovici G, Rowe JB, Schellenberg GD, Seppi K, van Eimeren T, Wenning GK, Boxer AL, Golbe LI, Litvan I; Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group.

RESUM

ANTECEDENTS

La paràlisi supranuclear progressiva (PSP) és una malaltia definida neuropatològicament com una taupatia glial i neuronal de 4-repeticions amb una afectació d'estructures subcorticals (tronc de l'encèfal, ganglis basals i cerebel) i en menor mesura corticals (escorça frontal i parietal). Després de la descripció de la syndrome clàssica per Richardson, Steele i Olzewsky el 1964, el 1996 es van publicar els criteris diagnostics del National Institute of Neurological Disorders and Stroke/Society, que amb el temps s'han mostrat com molt específics però pobrament sensibles, especialment per a les presentacions clíniques diferents a la forma clàssica (avui anomenada com a variant de Richardson).

OBJECTIU

Proporcionar una actualització dels criteris diagnòstics de la PSP basada en l'evidència i el consens d'experts.

MÈTODES

En primer lloc el grup d'experts va fer una cerca a les bases PubMed, Cochrane, Medline, i PSYCinfo d'articles publicats en angles des de 1996 emprant diagnòstic neuropatològic post-mortem o criteris clínics altament específics com a estàndard diagnòstic. A continuació es van recollir de forma retrospectiva però estandarditzada les dades clíniques de pacients amb PSP i altres parkinsonismes i trastorns

neurodegeneratius confirmats neuropatològicament. A partir d'aquí es va preparar una proposta de criteris diagnostics, optmitzant-se en dues evaluacions Delphi modificades amb la subsegüent discussió amb procediments de consens en una reunió pesencial de 2 jornades i tres rondes Delphi addicionals.

RESULTATS

Hi ha una sèrie de troballes clíniques, d'imaxe, de laboratori i genètiques que serveixen de criteris bàsics i obligatoris ja sigui d'inclusió o d'exclusió. Hem identificat quatre dominis funcionals co a predictors clínics de PSP: disfunció oculomotora, inestabilitat postural, acinèsia i disfunció cognitiva. A cada un d'aquests quatre dominis proposem tres graus de certesa. La combinació d'aquests trets defineixen els criteris diagnòstics en tres nivells de certesa: probable, possible i sugestiva. S'han incorporat "pistes" clíniques i d'imaxe com a criteris de suport al diagnòstic.

CONCLUSIONS

Presentem aquests nous criteris diagnòstics que pretenen, en base a l'evidència científica i el consens d'experts, millorar tant la sensibilitat insuficient de criteris previs com la capacitat d'aconseguir un diagnòstic precoç.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

PARKINSON I TRASTORNS DEL MOVIMENT

- **Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium.** *Neurology*. 2017 Jun 7. doi: 10.1212/WNL.0000000000004058.

McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CG, Bayston A, Beach TG, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chern-Plotkin A, Duda JE, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman TJ, Ffytche D, Fujishiro H, Galasko D, Goldman JG, Comberts SN, Graff-Radford NR, Honig LS, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee VMY, Leverenz JB, Lewis S, Lippa C, Lunde A, Masellis M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine TJ, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien JT, Orimo S, Postuma RB, Ramaswamy S, Ross OA, Salmon DP, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo JB, Trojanowski JQ, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K.

RESUM

DIAGNÒSTIC I TRACTAMENT DE LA DEMÈNCIA AMB COSSOS DE LEWY: QUART DOCUMENT DE CONSENS DEL CONSORCI DLB.

El Consorci de Demència amb Cossos de Lewy (DLB) ha refinat les seves recomanacions sobre el diagnòstic clínic i patològic de DLB, actualitzant l'informe anterior, que ha estat d'ús generalitzat durant l'última dècada. Els criteris revisats de consens del DLB distingeixen ara clarament entre les característiques clíniques i els biomarcadors diagnòstics, i proporcionen orientació sobre els mètodes òptims per establir-los i interpretar-los. S'ha incorporat nova informació substancial sobre els aspectes prèviament reportats de DLB, amb un augment del pes diagnòstic donat al trastorn del comportament del som REM i la gammagrafia miocàrdica ¹²³Iode-metaiodobencilguanidina (MIBG). També es descriu el paper diagnòstic d'altres exploracions de neuroimatge, electrofisiològiques i de laboratori. Es recomanen modificacions menors als mètodes i criteris patològics per tenir en compte el canvi neuropatològic de la malaltia d'Alzheimer,

afegir categories de patologia relacionades amb Lewy prèviament omeses i incloure evaluacions de la pèrdua neuronal de la substància negra. Les recomanacions sobre la gestió clínica es basen en gran manera en l'opinió dels experts, ja que hi ha pocs assajos controlats aleatoris en DLB. Des de l'informe anterior s'han aconseguit progressos substancials en la detecció i reconeixement de DLB com a trastorn clínic comú i important. Durant aquest període s'ha incorporat al DSM-5, com a trastorn neurocognitiu major amb cossos de Lewy. Segueix sent imperiosa la necessitat de comprendre la neurobiologia i la fisiopatologia subjacentes de DLB, desenvolupar i administrar assajos clínics amb agents simptomàtics i modificadors de la malaltia i ajudar als pacients i cuidadors de tot el món a informar-se sobre la malaltia, el seu pronòstic, els millors tractaments disponibles, la recerca en curs i la manera d'obtenir el suport adequat.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

PARKINSON I TRASTORNS DEL MOVIMENT

- ▶ **Regional Overlap of Pathologies in Lewy Body Disorders.** *J Neuropathol Exp Neurol.* 2017 Mar 1;76(3):216-224.
Colom-Cadena M, Grau-Rivera O, Planellas L, Cerquera C, Morenas E, Helgueta S, Muñoz L, Kulisevsky J, Martí MJ, Tolosa E, Clarimon J, Lleó A, Gelpí E.
- ▶ **The prodromal phase of leucine-rich repeat kinase 2-associated Parkinson disease: Clinical and imaging Studies.** *Mov Disord.* 2017 May;32(5):726-738. .
Pont-Sunyer C, Tolosa E, Caspell-Garcia C, Coffey C, Alcalay RN, Chan P, Duda JE, Facheris M, Fernández-Santiago R, Marek K, Lomeña F, Marras C, Mondragon E, Saunders-Pullman R, Waro B; LRRK2 Cohort Consortium.
- ▶ **Sensory processing in Huntington's disease.** *J Clin Neurophysiol.* 2017 May;128(5):689-696. doi: 10.1016/j.jclinph.2017.01.009. Epub 2017 Feb 14.
Mirallave A, Morales M, Cabib C, Muñoz EJ, Santacruz P, Gasull X, Valls-Sole J.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

EPILÈPSIA

- ▶ **Auditory Target and Novelty Processing in Patients with Unilateral Hippocampal Sclerosis: A Current-Source Density Study.** *Sci Rep.* 2017 May 9;7(1):1612.
Vilà-Balló A, François C, Cucurell D, Miró J, Falip M, Juncadella M, Rodríguez-Fornells A.
- ▶ **Efficacy and safety of eslicarbazepine-acetate in elderly patients with focal epilepsy: Case series.** *Seizure.* 2017 May;48:53-56.
Gómez-Ibáñez A, Serratosa JM, Guillamón E, Garcés M, Giráldez BG, Toledo M, Salas-Puig J, López-González FJ, Rodríguez-Uranga J, Castillo A, Mauri JA, Camacho JL, López-Gomáriz E, Giner P, Torres N, Palau J, Molins A, Villanueva V.
- ▶ **[Classification of idiopathic generalised epilepsies in patients over 16 years of age].** *Rev Neurol.* 2017 Jan 16;64(2):49-54.
Sala-Padro J, Toledo M, Santamarina E, Gonzalez-Cuevas M, Raspall-Chaure M, Sueiras-Gil M, Quintana M, Salas-Puig J.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

ELECTROFISIOLOGIA I PROVES FUNCIONALS DEL SISTEMA NERVIÓS

- ▶ **Amyotrophic lateral sclerosis, gene deregulation in the anterior horn of the spinal cord and frontal cortex area 8: implications in frontotemporal lobar degeneration.** *Aging (Albany NY)* 2017 Mar; 9(3): 823-851.

Andrés-Benito P, Moreno J, Aso E, Povedano M, Ferrer I

- ▶ **Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: algorithm and sample size recommendations.** *Pain.* 2017 Jun 7. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000935.

Vollert J, Maier C, Attal N, Bennett DLH, Bouhassira D, Enax-Krumova EK, Finnerup NB, Freynhagen R, Gierthmühlen J, Haanpää M, Hansson P, Hülleman P, Jensen TS, Magerl W, Ramirez JD, Rice ASC, Schuh-Hofer S, Segerdahl M, Serra J, Shillo PR, Sindrup S, Tesfaye S, Themistocleous AC, Tölle TR, Treede RD, Baron R.

- ▶ **Sensitivity to ischaemia of single sympathetic nerve fibres innervating the dorsum of the human foot.** *J Physiol.* 2017 Apr 4. doi: 10.1113/JP274324.

Z'Graggen WJ, Solà R, Graf NE, Serra J, Bostock H.

- ▶ **Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Prevalence, clinical and immunological characteristics, treatment and outcome of a large cohort from a single centre.** *Autoimmun Rev.* 2017 Jul;16(7):750-755. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.011.

Toledano P, Orueta R, Rodríguez-Pintó I, Valls-Solé J, Cervera R, Espinosa G.

- ▶ **Diagnostic Value of Isolated Mentalis Versus Mentalis Plus Upper Limb Electromyography in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder Patients Eventually Developing a Neurodegenerative Syndrome.** *Sleep.* 2017 Apr 1;40(4).

Fernández-Arcos A, Iranzo A, Serradell M, Gaig C, Guaita M, Salamero M, Santamaría J.

- ▶ **Periodic Limb Movements During Sleep Mimicking REM Sleep Behavior Disorder: A New Form of Periodic Limb Movement Disorder.** *Sleep.* 2017 Mar 1;40(3).

Gaig C, Iranzo A, Pujol M, Perez H, Santamaría J.

- ▶ **The corticomotor projection to liminally-contractable forearm muscles in chronic spinal cord injury: a transcranial magnetic stimulation study.** *Spinal Cord.* 2017 Apr;55(4):362-366. doi: 10.1038/sc.2016.161. Epub 2016 Dec 20.

Cortes M, Thickbroom GW, Elder J, Rykman A, Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Edwards DJ.

EL RACÓ DEL RESIDENT

DISCUSSIÓ DEL CAS

Home de 62 anys amb parèisia d'extremitat superior dreta



Dr. Fernando Fayos

Resident de 4t any
Hospital de Sant Pau



Dra. Cèlia Painous

Resident de 4t any
Hospital de Sant Pau

El cas presentat en l'anterior butlletí tracta d'un home que consulta a Urgències per dolor abdominal i acaba ingressant per a estudi d'insuficiència cardíaca biventricular de debut.

Com antecedents a destacar el pacient és ex-enol moderat, presenta una malaltia renal terminal d'etologia no filiada que va requerir un trasplantament renal en el 2014, hipertensió arterial de difícil control, una miocardiopatia hipertròfica amb FEVI preservada en un ecocardiograma del 2013 i un hipotiroïdisme primari. Al moment de l'ingrés segueix tractament immunsupressor amb tacrolimus, prednisona i àcid micofenòlic.

Durant l'ingrés se li realitza un ecocardiograma que evidència una hipertròfia ventricular esquerra severa amb una important hiperrefringència cardíaca, suggestiva d'una malaltia per dipòsit. En el quart dia d'ingrés, es consulta a neurologia per hemiparèisia dreta progressiva. Es realitza una RM cerebral (Fig. 1) que mostra lesions hiperintenses en FLAIR que involucren el cos callós de forma bilateral, amb cert efecte de massa, i una espectrometria (Fig. 2) que objectiva un increment en el pic de colina i un pic de N-acetil aspartat baix. S'inicia tractament amb corticoteràpia però, tot i així, el pacient presenta un empitjorament de la seva focalitat neurològica i inicia una disminució progressiva del nivell de consciència.

Davant d'aquest pacient amb les característiques clíniques esmentades, els antecedents patològics i les troballes radiològiques (1), ens hauríem de plantejar els següents diagnòstics diferencials:

- Tumoral. Dins d'aquest grup destaquem els

glioblastomes multiformes i limfomes. Ambdós poden afectar el cos callós i sobrepassar-lo, però tot i així la resta de característiques de les lesions radiològiques del pacient presentat, no són característiques d'aquestes dues patologies. A més, esperaríem trobar una resposta favorable a la corticoteràpia, almenys de manera transitòria, que el pacient no va presentar. Tampoc podríem atribuir l'afectació miocàrdica ni renal a aquests tumors.

Es tracta d'un pacient immunodeprimit per lo que una altra opció serien les etiologies infeccioses. Dins d'aquest grup, voldríem destacar la leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) (2) produïda pel virus JC. Com que es tracta d'una malaltia amb afectació multifocal, la clínica pot ser molt diversa incloent déficits neurològics focals, crisis epilèptiques, alteracions cognitives, etc. Habitualment, presenta un curs més lentament progressiu que el que presentava el pacient reportat. A nivell radiològic, les lesions habitualment són hiperintenses en seqüències T2 i FLAIR i hipointenses en TI; per tant en aquest sentit sí que són similars a les lesions observades en la RM cerebral (Fig 1). Però en canvi, les lesions secundàries a LMP tendeixen a ser molt més assimètriques i no tenen efecte de massa. L'spectrometria podria ser similar a la del cas presentat, mostrant una reducció significativa de NAA, presència de lactat, i augment de colina i lípids.

En el cas clínic s'han descartat alguns dels virus amb neurotropisme i la toxoplasmosi, però no es descriu

EL RACÓ DEL RESIDENT

DISCUSSIÓ DEL CAS

si s'ha ampliat l'estudi a altres microorganismes com bactèries, micobactèries, fongs, o la malaltia de Chagas (tot i que la miocardiopatia no sigui dilatada, el pacient prové d'un àrea amb alta prevalença de Chagas). Tampoc s'esmenta si es va realizar estudi de LCR.

- Malalties metabòlico-carencials. Donat l'antecedent d'ex-enolisme, no podem obviar la malaltia de Marchiafava-Bignami (3). És una entitat poc freqüent, que habitualment apareix en context d'alcoholisme i desnutrició. Més freqüent en homes entre la quarta i sisena dècada, i es caracteritza per necrosis i desmielinització del cos callós. Tot i l'affectació del cos callós, les característiques radiològiques no són similars a les lesions del pacient presentat.
- Malalties per dipòsit. La presència d'una hipertròfia ventricular amb hiperrefringència en l'ecocardiograma i l'affectació multiorgànica suggeren una malaltia per dipòsit, en concret l'amiloïdosi (4).

Per tant, si tenim en compte la totalitat del quadre clínic, amb la insuficiència renal crònica de causa desconeguda que després del trasplantament torna a presentar alteració de la funció renal i les troballes cardiològiques, la única de les opcions plantejades que explica tots i cada un dels signes seria l'amiloïdosi sistèmica. Les amiloïdosis sistèmiques estan formades per un grup heterogeni de malalties caracteritzades

per dipòsit extracel·lular de proteïnes fibril·lars amiloïde en òrgans i teixits. Són malalties infreqüents amb una incidència de 8-20 casos per cada milio d'habitants. L'amiloïdosi més freqüent en els països desenvolupats és la primària, també anomenada de cadenes lleugeres, i pot presentar dipòsits d'amiloïde en els òrgans que el pacient tenia afectats.

En el cas presentat, les lesions cerebrals pensem que podrien correspondre a amiloïdomes (5). Hi ha pocs casos descrits a la literatura, alguns amb amiloïdomes localitzats sense afectació a nivell extracerebral i d'altres que sí que presenten dipòsits a diferents òrgans.

L'amiloïdosi també podria explicar el dolor abdominal pel qual consulta el pacient, per la presència d'amiloïdomes en aquell nivell que comprimeixin estructures adjacents o per dipòsit d'aimiloïde en el fetge, que és un dels òrgans freqüentment afectats.

En quan a la prova que creiem que s'ha obviat, és un estudi de paraproteïnes en plasma i orina per tal de determinar l'existència de cadenes lleugeres mitjançant immunofixació.

BIBLIOGRAFIA

1. Renard D, Castelnovo G, Campello C, et al. An MRI review of acquired corpus callosum lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Sep;85(9):1041-8.
2. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. Lancet Neurol. 2010 Apr;9(4):425-37.
3. Logan C, Asadi H, Kok HK, et al. Neuroimaging of chronic alcohol misuse. J Med Imaging Radiat Oncol. 2016 Dec.
4. Ashutosh D Wechalekar, Julian D Gillmore, Philip N Hawkins. Systemic amyloidosis. Lancet. 2016 Jun 25;387(10038):2641-54.
5. Heß K, Purrucker J, Hegenbart U, et al. Cerebral amyloidoma is characterized by B-cell clonality and a stable clinical course. Brain Pathol. 2017 Feb.

EL RACÓ DEL RESIDENT

RESOLUCIÓ DEL CAS



Dra. Maria Serra

Resident de Neurologia
Hospital del Mar



Dra. Carla Avellaneda

Resident de Neurologia
Hospital del Mar

En resum, es tracta d'un pacient de 62 anys, bolivià, transplantat renal al novembre del 2014 arrel d'una insuficiència renal crònica terminal d'etiology no filiada, en tractament immunosupressor amb tacròlimus, prednisona i micofenolat. Estant ingressat a nefrologia per una insuficiència cardíaca biventricular de debut amb evidència de miocardiopatia hipertròfica, s'interconsulta a neurologia perquè el pacient presenta una parèsi braquial de dos dies d'evolució. Al TC cranial inicial s'observa una àrea hipodensa parietal esquerra subcortical que s'estén a centre semioval i cos callós.

Les imatges del TC planteaven el diagnòstic diferencial entre lesió isquèmica vascular o lesió ocupant d'espai amb edema associat tant d'etiology tumoral com infecciosa. Sense tenir la possibilitat de poder administrar contrast iodat (pacient al·lèrgic i amb insuficiència renal greu), i donat el context clínic del malalt, es va orientar com una possible lesió ocupant d'espai; es va iniciar tractament amb dexametasona 4mg cada 8 hores i es va sol·licitar una RMN cranial i serologies per completar l'estudi.

La presència de lesions multifocals infiltratives i edematoses, amb restricció perifèrica i amb quotient colina/creatinina elevat, amb un discret pic de lípids, feien més probable el diagnòstic de procés neoformatiu, pel que es va plantejar l'opció de que es tractés d'un glioma d'alt grau i, essent un pacient immunodeprimit, un limfoma cerebral primari.

Es van descartar, dins del diagnòstic diferencial, causes infeccioses que es poguessin manifestar com a lesions pseudotumorals: l'aspecte de les lesions a la RMN no eren suggestives, a priori, d'abscés intracerebral, tuberculoma o leucoencefalopatia multifocal progressiva. Les serologies (VHB, VHC, CMV, VEB, IGRAs) van ser negatives, igual que els cultius per a bacteries i micobacteries de líquid cefalorraquídi (LCR). Únicament es va obtenir una IgG postiva per a T. gondii i per a T. cruzii en sang perifèrica, sense augment de la IgM. En el contexte clínic d'un pacient immunodeprimit ambdues malalties s'havien de

tenir en compte i, a més, les característiques de la neuroimatge eren compatibles^{1,2}.

El pacient no va respondre al tractament amb corticoides, fent poc probable el limfoma cerebral com a causa. I, de fet, va presentar un empitjorament clínic ràpidament progressiu, fent dubtar també de que es tractés d'un glioma. Donada aquesta ràpida progressió, es va programar directament la realització d'una biòpsia cerebral.

L'anatomia patològica va evidenciar la presència d'inclusions parasitàries intrahistiocitàries, suggerint un procés infecció parasitari, i l'estudi molecular de les mostres va mostrar resultats negatius per a Toxoplasma gondii i positius per Trypanosoma cruzi, fent les troballes compatibles amb el diagnòstic de malaltia de chagas cerebral (o 'chagoma'), per reactivació intracerebral de la infecció en context de la immunosupressió. Es van enviar mostres sanguínies per a l'estudi parasitari a l'Hospital Vall d'Hebrón, obtenint una PCR positiva a sang de T. cruzi a títols alts. Al cap d'uns dies d'haver iniciat el tractament, es va estudiar la presència de tripomastigots al LCR, resultant l'estudi negatiu.

Es va iniciar tractament amb benznidazol 100mg cada 8 hores, amb una bona resposta clínica.

La malaltia de Chagas és una zoonosi endèmica de llatinoamèrica causada per un protozou, el Trypanosoma cruzi². En la majoria dels casos es transmet a través de la picada d'una xinxà anomenada triatomina, encara que també s'han descrits casos de transmissió vertical durant el part i en transfusions sanguínies o trasplantaments d'òrgan sòlid. Afecta de 8 a 10 milions en tot el món³.

La malaltia es presenta en general en dos estadis diferents, la forma aguda i la crònica. La fase aguda sol ser asimptomàtica, en més del 50% dels casos; o es pot manifestar com un síndrome febril autolimitat amb clínica pseudogripal⁴. En uns pocs casos, pot debutar en forma de miocardiopatia severa o meningoencefalitis⁵. Aquestes manifestacions més

EL RACÓ DEL RESIDENT

RESOLUCIÓ DEL CAS

greus s'acompanyen d'un increment de la mortalitat, sobretot en nens menors de 2 anys².

Durant la fase crònica de la malaltia, aproximadament el 60-70% romanen asimptomàtics (s'anomena fase indeterminada) i l'altre 30-40% desenvoluparà una afectació cardíaca i/o digestiva^{3,5}. Una malaltia de Chagas crònica és por reaguditzar i produir una miocarditis difusa o afectació del sistema nerviós central (SNC) en forma tant de meningoencefalitis (que sol anar acompanyada d'abundants tripomastigots al LCR) com de lesions pseudotumorals o 'chagomes' intracerebrals, sent aquesta última la forma més freqüent d'afectació del SNC per la malaltia^{1,7}. Segons algunes publicacions, la forma crònica de la infecció també podria estar relacionada amb major grau d'atròfia cerebral, sobretot cervelletosa, i un pitjor rendiment cognitiu⁴.

La reagudització de la malaltia és produïx sobretot en estats d'immunodeficiència, com infecció per VIH, neoplàsies hematològiques, trasplantament d'òrgan sòlid o tractament perllongat amb corticoides. En el cas dels trasplantaments, no només s'han escrit casos de reactivació de la infecció en context de immunosupressió, sinó que també s'han reportat casos de transmissió de la infecció per part del donant^{6,7}.

L'afectació del SNC de la malaltia en forma de 'chagoma' planteja el diagnòstic diferencial amb infeccions bacterianes, fúngiques i per micobacteris, LMP i, sobretot, neoplàsies com gliomes i limfomes

i la toxoplasmosi cerebral. De fet, la malaltia és generalment indistingible tant a nivell clínic com radiològic d'una toxoplasmosi^{1,2}. La serologia per a T.cruzi no té valor diagnòstic i el que defineix la reactivació de la malaltia és la detecció de paràsit a sang; per a confirmar el diagnòstic de chagoma, sol ser necessària la detecció del paràsit a LCR o al propi teixit⁴.

Pel que respecte al tractament, només el benznidazol i el nifurtimox han demostrat eficàcia, sent el benznidazol el fàrmac que sembla més segur i eficaç: es recomana una dosi de 5-7mg/kg/dia repartit en dues o tres dosis durant uns 60 dies⁴. En els casos més greus es recomana combinar aquesta teràpia amb corticoides a altes dosis².

BIBLIOGRAFIA

1. Cicora, F., Escurra, V., Bibolini, J., Petroni, J., Gonzalez, I., & Roberti, J. (2014). Cerebral trypanosomiasis in a renal transplant recipient. *Transplant Infectious Disease*, 16(5), 813-817.
2. Córdova, E. Neurological manifestations of Chagas' Disease. *Neurol Res*. 2010 Apr; 32(3):238-44
3. Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet* 2010; 375: 1388-1402. 2. Bern C. Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med* 2011; 364: 2527-2534.
4. Oliveira M. Neurologic manifestations of Chagas Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2011) 11:536-542
5. Bern C. Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med* 2011; 364: 2527-2534.
6. Riarte A, Luna C, Sabatiello R, et al. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience, 1989-1996. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 561-567. 6.
7. Huprikar S, Bossman E, Patel G, et al. Donor-derived Trypanosoma cruzi infection in solid organ recipients in the United States, 2001-2011. *Am J Transplant* 2013; 13 (9): 2418-2425

L'ENTREVISTA



Dr. Jordi Peña Casanova

Servei de Neurologia Hospital del Mar

BREU BIOGRAFIA

El Dr. Peña Casanova es va llicenciar en Medicina a la Universitat Autònoma de Barcelona i es Doctor en Medicina per la Universitat de Navarra. Des de l'any 1982 es cap de secció de Neurologia de la Conducta i Demències del Parc de Salut Mar (Hospital del Mar) i des del 1988 director del Màster en Neuropsicologia i Neurologia de la Conducta de la Universitat Autònoma de Barcelona.

El primer de tot, moltes gràcies per accedir a aquesta entrevista.

Què el va fer decidir-se a fer Neurologia?

És molt clar... el gran interès que em van generar les classes del Dr. Lluís Barraquer, a primer de medicina. Especialment en relació a les emocions, el sistema límbic i els lòbulos frontals. En el mateix temps vaig descobrir la obra d'Aleksandr Románovitx Luria... que tenia que significar molt a la meva futura carrera.

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

La meva formació neurològica va ésser com a col·laborador del Dr. Barraquer, a la seva consulta privada, i com a resident de neurofisiologia clínica a l'Hospital de Bellvitge. Encara que la meva residència, oficialment, era de neurofisiologia, em van permetre fer moltes de les tasques pròpies d'un resident de neurologia. De fet tinc les dues especialitats.

Com es que va decidir dedicar-se a la cognició?

Realment... com he dit, va ésser a primer de carrera. Ho vaig tenir molt clar des l'inici. Inclús vaig compaginar els estudis de medicina amb els de llengua russa per a poder llegir els originals de Luria, i viatjar a Moscou. Quan ja sabia suficient rus vaig escriure el professor Luria. Em va enviar dos dels seus llibres dedicats!... Llavors tenia 22 anys, i, obviament va significar un gran impuls. El que vaig viure, com becari, a París a la Salpêtrière, amb Jean Louis Signoret i François Lhermitte va representar l'impuls definitiu.

Quina característica valora més en un Neuròleg?

Amb independència dels coneixements... valoro la pròpia ètica que ha de tenir un metge. Comprensió humana del malalt. Respecte, empatia... valors.

Quins consells donaria a un resident de Neurologia que estigués interessat en les demències?

Que no obolidi mai que les demències no són més que una petita part dels trastorns cognitius, emocionals i de la conducta. Es aconsellable formar-se en el conjunt de la neurologia de la conducta i en neuropsicologia, no simplement en demències. Les demències tenen una gran importància per la seva prevalença... però no han d'ésser en nucli formatiu del neuròleg.

Què destacaria com el major assoliment en el camp de la cognició durant la seva vida professional?

Certament... les tecnologies de neuroimatge. La neurologia de la conducta requereix fer correlacions entre la clínica i les lesions cerebrals. De les primeres tomografies per RX, amb les seves grans limitacions, fins la ressonància magnètica amb tractografia... no hi ha color. Aquest fet lliga amb la millor definició de les síndromes cognitives, especialment en el llenguatge.

L'ENTREVISTA

Les aportacions de la neurolingüística lliguen amb el que acabo de dir.

Quin creu que és el repte pendent en la demència?

El coneixement correcte de la seva fisiopatologia i el tractament real. El que tenim fins ara és totalment insuficient... ridícul.

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

De fet és una línia de treball, un sol projecte, amb diversos components. Es tracta del Test Barcelona, que fou inicialment la meva tesi doctoral. El Test Barcelona va representar una primera sistematització de l'avaluació cognitiva. Actualment estic preparant la segona versió. Aquesta segona versió fa un gran salt... perquè queda integrada en una estació de treball online, i alhora incorpora altres test.

Somia, com creu que serà la vida del Neuròleg d'aquí 20 anys?

Com tota la de tots els metges. La veig molt tecnificada... el neuròleg tindrà, a partir dels símptomes i signes, algoritmes diagnòstics automatitzats. Aquests algoritmes es combinaran amb proves biològiques i amb alta tecnologia de neuroimatge, estructural i funcional. En aquest context tecnificat, la formació ètica i humana haurà d'esser fonamental.

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

Encara que no era estrictament neuròleg... amb Aleksandr Románovitx Luria. Per cert... potser, més que un cafè, seria un gotet de vodka!

Esculli una frase amb la qual se senti identificat.

La de sempre... la que tinc a la meva taula de treball: "Facta non verba"; fets, no paraules.

A quina ciutat li agradaria viure?

Em quedo a Barcelona... encara que actualment visc al Maresme.

Quin llibre ens recomanaria per aquest estiu?

El que acabo de llegir... "Com un xaragall d'ombres" del Dr. Antoni Gelabert, uròleg de l'Hospital del Mar. Una història d'intrigues a Barcelona i Mallorca. Grans descripcions de l'ambient i dels fets... i tot lligar amb l'actualitat de les especulacions i la problemàtica del turisme.

Quina pel·lícula ha vist més vegades?

Indiscutiblement "El idiota", la primera part. Certament la he vist moltes vegades. Ha estat una de les pel·lícules del cineclub en rus de l'escola d'idiomes de Barcelona. Es tracta de la versió original, russa, sobre la obra de Fiódor Dostoievski. Apareix, com és ben conegut, el príncep Mishkin, afecte d'epilèpsia. Per un neuròleg, te el plus afegit la problemàtica de la personalitat de l'epilèptic. Realment es magistral, especialment, per la seva època.

Si ens referim a cinema comercial... he vist bastantes vegades el "Dr. Givago", referent a la obra de Borís Pasternak. Inclús a la meva filla li varem posar el nom de Lara. Encara que no se

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

Bé. Amb noves generacions... i amb la tecnificació que ja he referit.

Moltes gràcies.

Gràcies a vosaltres.

Dra Judith Navarro

Vocal de la Junta de l'SCN

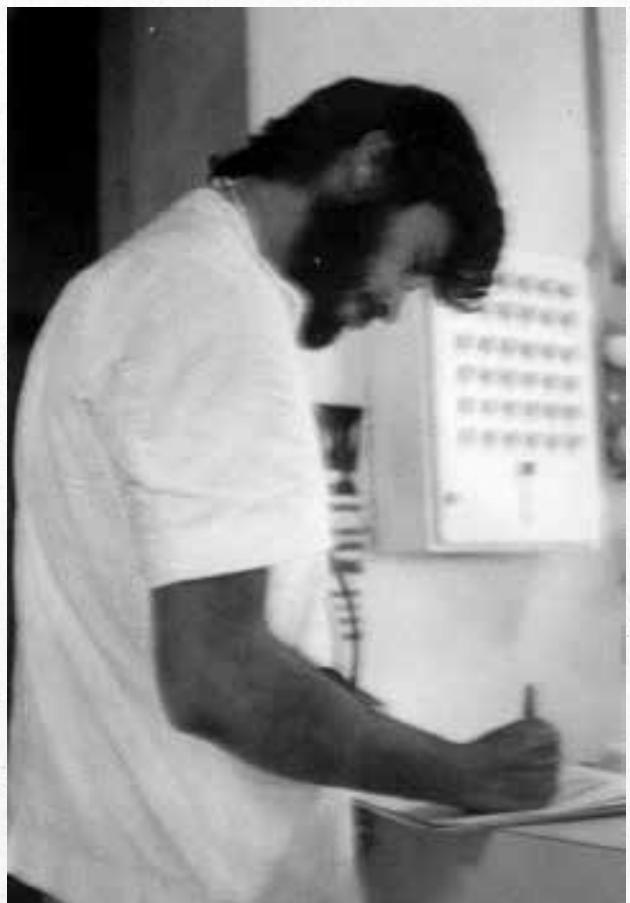
HOMENATGE



Homenatge Dr. Carles Roig Arnall

El passat 4 de maig, en el context de la XXI Reunió Anual de la Societat Catalana de Neurologia i en el context de la reunió del Grup de Cefalees, va tenir lloc un reconeixement al Dr. Carles Roig Arnall, amb motiu de la seva jubilació al setembre de 2016.

El Dr. Carles Roig i Arnall va estudiar Medicina a la Universitat de Barcelona del 1967 al 1973. Al cinquè curs, dins la càtedra de Medicina del professor Soriano va gaudir de les classes de neurologia del professor Sancho, qui el va engrescar cap a n'aquesta disciplina. Va fer les pràctiques de neurologia a cinquè i sisè a l'Institut Neurològic Municipal, passant visita regularment amb el Dr. Obach i el Dr. Ballesteros, així com també setmanalment amb el llavors Director, Dr. Subirana.



HOMENATGE

L'any 1974 va accedir a una plaça de resident en neurologia a l'Hospital de Sant Pau, on va conèixer i gaudir de l'ensenyament del Dr. BarrAquer Bordas, que era el cap de servei, del Dr. Grau Veciana, i de tots els adjunts de neurologia: Dr. Martí-Vilalta, Dra. Codina, Dr. Pradas, Dr. García de Yébenes, Dr. Peres i Dr. Rubio.



L'interès per la cefalea s'inicia cap al 1982, quan fa els primers estudis seriats dels pacients que consultaven per aquest motiu. Posteriorment va ser nomenat Adjunt (1979) i Cap de Secció (1993) de la Unitat de Cefalees, esdevenint centre de referència. A més a més de l'activitat assistencial, científica i docent, s'ha destacat pel treball en equips pluridisciplinaris, amb especial menció de la col·laboració amb la Unitat de Neurocirurgia Funcional (Dr. Molet).



El Dr. Roig és també conegut per ser el neuroftalmòleg per excel·lència, disciplina en la qual va començar com a autodidacta interessant-se ja en l'època de resident. La seva tesi doctoral va versar sobre les alteracions oculomotoras a la malaltia de Parkinson, dirigida per Josep Maria Grau. Posteriorment va completar la

formació al Queen Square de Londres i al Salpêtrière de París. Va organitzar, conjuntament amb el Dr. Arruga, el Congrés Europeu de Neurooftalmologia al 2011.



Ha impartit classes professor titular de la Universitat Autònoma de Barcelona. En la seva tasca docent destaquen també diversos mestratges, direccions de tesis i comunicacions en congressos internacionals.



Ha estat soci i membre destacat de la Societat Catalana de Neurologia, on ha participat en diverses Juntes Directives en 1981 i 1984 com a Vocal i Tresorer respectivament, i recentment ha estat cofundador i primer Coordinador del Grup de Cefalees.



HOMENATGE



A nivell personal el Dr. Roig és una persona propera, sempre predisposat a ensenyar i resoldre, amb dedicació a la família i amics en el seu temps lliure, a la vegada que a cuidar del seu petit hort i gaudir de la fotografia i bones lectures.

El 4 de maig en el context de la XXI Reunió Anual de la Societat Catalana de Neurologia va fer la classe magistral “Diagnòstic diferencial de les cefalees trigemin-autònòmiques”. Al finalitzar la mateixa, va rebre un merescut homenatge per part de la Junta Directiva de la Societat Catalana de Neurologia, representada pel seu President, Dr. Francesc Purroy, i del Grup de Cefalees, on se li va fer entrega d'un llibre amb dedicatòries, i un obsequi.



Dra. Neus Fabregat

Coordinadora del Grup d'Estudi de Cefalees de l'SCN
Cap d'Unitat de Neurologia de l'Hospital Plató, Barcelona

RACÓ LITERARI



Dr. Adrià Arboix

Editor adjunt
Servei de Neurologia
Hospital Sagrat Cor,
Barcelona

Bèlgica

Si fossin el meu fat les terres estrangeres,
m'agradaria fer-me vell en un país
on es filtrés la llum, grisa i groga, en somrís,
i hi hagués prades amb ulls d'aigua i amb voreres
guarnides d'arços, d'oms i de pereres;
viure quiet, no mai assenyalat,
en una nació de bones gents plegades,
com cor vora de cor ciutat vora ciutat,
i carrers i fanals avançant per les prades.
I cel i núvol, manyacs o cruels,
restarien captius en canals d'aigua trèmuls,
tota desig d'emmirallar els estels.

M'agradaria fer-me vell dins una
ciutat amb uns soldats no gaire de debò,
on tothom s'entendrés de música i pintures
o del bell arbre japonès quan treu la flor,
on l'infant i l'obrer no fessin mai tristesa,
on veiéssiu uns dintres de casa aquilotats
de pipes, de parlades i d'hospitalitats,
amb flors ardents, magnífica sorpresa,
fins en els dies més gebrats.
I tot sovint, vora un portal d'església,
hi hauria, acolorit, un mercat de renom,
amb botí de la mar, amb presents de la terra,
amb molt de tot per a tothom.

Una ciutat on vagaria
de veure, per amor de la malenconia
o per desig de novetat dringant,
cases antigues amb un parc on nien ombres
i moltes cases noves amb jardinetes davant.
Hom trobaria savis de moltes de maneres;
i cent paraigües eminentes
farien —ai, badats— oficials rengleres
en la inauguració dels monuments.
I tot de sobte, al caire de llargues avingudes,
hi hauria les fagedes, les clapes dels estanys
per a l'amor, la joia, la solitud i els planys.
De molt, desert, de molt, dejú,
viuria enmig dels altres, un poc en cadascú.

Però ningú
no se'n podria témer en fent sa via.
Hom, per atzar, un vell jardí coneixeria,
ben a recer, de brollador ben clar,
amb peixos d'or que hi fan més alegria.
De mi dirien nens amb molles a la mà:
—És el senyor de cada dia.

Josep Carner

Barcelona, 1884 - Brussel·les 1970

RACÓ LITERARI

Durant l'acte de suport als morts i ferits en l'atemptat de Manchester (maig de 2017), el poeta Tony Walsh, conegut per Longfella va recitar davant milers de ciutadans el seu poema 'This is the place' ('Aquest és el lloc'). És un poema escrit el 2013 que fa un homenatge a la ciutat i a la gent de Manchester.

This is the place

In the north-west of England. It's ace, it's the best
And the songs that we sing from the stands, from our bands
Set the whole planet shaking.
Our inventions are legends. There's nowt we can't make, and
so we make brilliant music
We make brilliant bands
We make goals that make souls leap from seats in the
stands
«And we make things from steel
And we make things from cotton
And we make people laugh, take the mick summat rotten
And we make you at home
And we make you feel welcome and we make summat
happen
And we can't seem to help it
And if you're looking from history, then yeah we've a wealth
But the Manchester way is to make it yourself.
And make us a record, a new number one
And make us a brew while you're up, love, go on
And make us feel proud that you're winning the league
And make us sing louder and make us believe that this is
the place that has helped shape the world
And this is the place where a Manchester girl named
Emmeline Pankhurst from the streets of Moss Side led a
suffragette city with sisterhood pride
And this is the place with appliance of science, we're
on it, atomic, we struck with defiance, and in the face of
a challenge, we always stand tall, Mancunians, in union,
delivered it all
Such as housing and libraries and health, education and
unions and co-ops and first railway stations
So we're sorry, bear with us, we invented commutes. But
we hope you forgive us, we invented computers.
And this is the place Henry Rice strolled with rolls, and we've
rocked and we've rolled with our own northern soul
And so this is the place to do business then dance, where
go-getters and goal-setters know they've a chance
And this is the place where we first played as kids. And me
mum, lived and died here, she loved it, she did.

And this is the place where our folks came to work, where
they struggled in puddles, they hurt in the dirt and they
built us a city, they built us these towns and they coughed
on the cobbles to the deafening sound to the steaming
machines and the screaming of slaves, they were scheming
for greatness, they dreamed to their graves.

And they left us a spirit. They left us a vibe. That Mancunian
way to survive and to thrive and to work and to build, to
connect, and create and Greater Manchester's greatness is
keeping it great.

And so this is the place now with kids of our own. Some are
born here, some drawn here, but they all call it home.

And they've covered the cobbles, but they'll never defeat, all
the dreamers and schemers who still teem through these
streets.

Because this is a place that has been through some hard
times: oppressions, recessions, depressions, and dark times.

But we keep fighting back with Greater Manchester spirit.
Northern grit, Northern wit, and Greater Manchester's lyrics.

And these hard times again, in these streets of our city, but
we won't take defeat and we don't want your pity.

Because this is a place where we stand strong together,
with a smile on our face, greater Manchester forever.

And we've got this place where a team with a dream can
get funding and something to help with a scheme.

Because this is a place that understands your grand plans.
We don't do "no can do" we just stress "yes we can"

Forever Manchester's a charity for people round here, you
can fundraise, donate, you can be a volunteer. You can live
local, give local, we can honestly say, we do charity different,
that Mancunian way.

And we fund local kids, and we fund local teams. We support
local dreamers to work for their dreams. We support local
groups and the great work they do. So can you help us. help
local people like you?

Because this is the place in our hearts, in our homes, because
this is the place that's a part of our bones.

Because Greater Manchester gives us such strength from
the fact that this is the place, we should give something
back.

Always remember, never forget, forever Manchester.»

Tony Walsh, Longfella

Podeu veure el video en aquest article del periòdic digital Vilaweb:

<http://www.vilaweb.cat/noticies/aquest-es-lindret-el-poema-que-ahir-va-aixecar-manchester-enmig-del-dolor/>

HISTÒRIES DE LA HISTÒRIA DE LA NEUROLOGIA CATALANA

UN SEGLE DE LA MALALTIA DE PARKINSON A CATALUNYA

Entre el 1865 i el 1965

Aquest article és una ampliació de la breu conferència impartida el 10 d'abril de 2017, a la seu de la RAMC, com a pròleg de la sessió de tarda, dins de l'Acte Commemoratiu Bicentenari del Parkinson, organitzat per la SCN, i la RAMC. Els altres oradors invitats, per a plasmar les principals efemèrides relatives a la malaltia de Parkinson, són el Dr. Poewe d'Innsbruck, el Dr. Lees de Londres, i els compatriotes barcelonins, Dr. Kulisevsky, i Dr. Tolosa. A tots ells, i al Dr. Compta, Coordinador del GEMT-CAT i d'aquesta reunió, una càlida salutació.

D'antuvi també cal felicitar a les dues Institucions que han facilitat la reunió, la Societat Catalana de Neurologia, i la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, i al president i expresident respectius, els lleidatans Dr. Purroy, i Dr. Viñas. Dues Entitats que llueixen el nom del nostre país, i a les que agraeixo que em permetin recordar alguns personatges catalans que han destacat pels seus treballs sobre la "Shaking Palsy". La malaltia que **James Parkinson**, 1755-1824, un observador i revolucionari metge londinenc, va descriure ara fa 200 anys, en una breu monografia de 66 pàgines, titulada "An Essay on the Shaking Palsy". Nascut en el barri de Hoxton (ara Central London), allí va exercir la medicina, i d'altres activitats com la política, i la paleontologia. El seu treball sobre la Paràlisi Agitant es basava en l'examen de tres pacients, i en la valoració només visual de tres pacients més. Va apreciar el tremolor de repòs, i la peculiar marxa accelerada o "festinant". Molt probablement, quan Parkinson parla de "paràlisi", en

realitat vol interpretar la pèrdua de moviment dels pacients, l'acinèsia, un signe encara no descrit, i que tardaria alguns decennis en ser reconegut. Situa la lesió a la medul·la espinal cervical, una deducció lògica, ja que no aprecia troballes que afectin l'encèfal.

Les primeres referències a casa nostra van tardar quasi 60 anys. Calia que abans, la capdavantera medicina francesa, estudiés i propagués aquesta entitat nosològica. Fou el 1872 quan el mestre **Jean Martin Charcot**, 1825-1893, la va rebatejar amb l'epònim de "Maladie de Parkinson", tot reconeixent els mèrits del col·lega anglès, i també perquè "la paralysie agitante" no sempre era tremolosa i menys paralitzant. El pare de la neurologia diferencia dues variants de la malaltia: la tremolosa, i la rígida-acinètica. Classifica la malaltia com una "neurosi", un terme que llavors s'aplicava a les etiologies desconegudes.

Els primers escrits catalans que he localitzat dedicats a les malalties extrapiramidals, pertanyen a **Bartomeu Robert Yarzàbal**, 1842-1902, l'insigne **Dr. Robert**, un home polifacètic que com l'anglès Parkinson, va destacar en moltes més activitats, a part de la medicina; per exemple, els dos van reivindicar canvis significatius de la situació política dels seus països respectius. Acadèmic pioner en la defensa de Catalunya, va conviure a l'Hospital i Facultat de la Santa Creu amb el futur premi Nobel Ramon i Cajal, destacat paladí del patriotsme espanyol, i com calia esperar varen mantenir posicions confrontades.

HISTÒRIES DE LA HISTÒRIA DE LA NEUROLOGIA CATALANA

Catedràtic de Medicina, el programa de classes del 1875 i diverses publicacions seves, s'endinsen dins de la neurologia. Es refereix a la "paràlisis agitant" com una neurosis (causa no aparent), amb compromís funcional de la medul·la, bulb, protuberància i també del mesencèfal. Per ben poc, no inclou els nuclis de la base.

Cal recordar que l'epidèmia d'influença dels anys 1916 i posteriors, va complicar-se en molts casos, amb una encefalopatia, que va donar origen als casos coneguts com Parkinsonisme postencefalític. La freqüència, severitat i importància d'aquest nou tipus de Parkinson, va fer canviar les hipòtesis sobre la causa de la malaltia, i incrementar en gran manera l'interès mèdic sobre la malaltia.



Lluís Barraquer Ferré, 1887-1959 i Lluís Barraquer Bordas, 1923-2010



Una acreditada nissaga de tres generacions, que destaca dins la neurologia, i també més concretament per la seva dedicació a la patologia extrapiramidal, és la família Barraquer. Inaugura l'estirp **Lluís Barraquer Roviralta**, 1855-1928, el fundador del primer servei de neurologia de Catalunya i d'Espanya, el Dispensari d'Electroteràpia, a l'Hospital de la Santa Creu. Experimentava amb conills, i el 1897 publica un treball sobre l'atetosi. El seu fill, **Lluís Barraquer Ferré**, 1887-1959, junt amb **Ignasi de Gispert Cruz**, 1903-1984, i **Emili Castañer Vendrell**, 1903-1985, editen el 1936 una obra magna, el primer llibre de neurologia en espanyol, el "Tratado de Enfermedades Nerviosas". El capítol sobre la malaltia de Parkinson és extens, molt clínic i clar, i ja precisa les lesions de la malaltia al locus níger i el cos estriat, tot reconeixent la ignorància sobre l'etiologia, i assenyalant la importància dels factors hereditaris. El 1952 edita els "Estudios de Neurología Clínica", una recopilació de publicacions

seves, tres d'elles sobre el sistema extrapiramidal. El 1929 encapçala la direcció del Dispensari de Neurologia, de l'Hospital de la Santa Creu, que dos anys més tard, amb el mateix nom, es trasllada al nou complex hospitalari modernista ubicat a la dreta de l'Eixample.

Serà el seu fill, **Lluís Barraquer Bordas**, 1923-2010, estimat company i recordat mestre de molts de nosaltres, i membre numerari de la RAMC a l'igual que els seus progenitors, el qui més incidirà en la patologia extrapiramidal, la seva "nineta dels ulls" en paraules de Rodríguez Arias. L'amor als seus ancestres és un dels seus leitmotiv més arrelat, com expressen uns versos que molt li plauen de Carner: "I que diguin: -Ara, mort, / quina imatge de son pare!-. Als 21 anys, el 1944, encara estudiant de medicina, publica un erudit article sobre Fisiopatología Extrapiramidal, que ja mostra la seva capacitat d'assimilar i analitzar les publicacions fetes en múltiples llengües, per a fer-ne una síntesi personal complexa i erudita. La seva recerca no és al laboratori, sinó a les biblioteques. Més tard, el 1963, surt la primera edició de la seva obra cabdal, la Neurología Fundamental, amb un contingut més clínic, que conté un capítol de 34 pgs. dedicat al Sistema Extrapiramidal, basat en una extensa bibliografia, que cita vuit treballs signats per ell, com primer o segon autor, i dedicats a la malaltia de Parkinson.

Tenim altres neuròlegs eminents que han publicat sobre la patologia dels nuclis basals. Citem a **Belarmino Rodríguez Arias**, 1895-1997, metge centenari que fou secretari perpetu de la RAMC, director de l'Institut Neurològic, i primer catedràtic de neurologia de tot l'Estat Espanyol, sota els auspícis de la Universitat Autònoma de la Generalitat republicana. Malgrat la severa depuració franquista, aviat va recuperar la direcció de l'Institut. Va editar diferents treballs, sobre la terapèutica del Parkinson, i el LCR de la malaltia, tan idiopàtica com postencefalítica. **Antoni Subirana Oller**, 1903-1992, és l'únic neuròleg de l'Estat que amb raó podia enorgullir-se d'haver assistit a tots els Congressos Internacionals de Neurologia. Fou l'ànima del què va organitzar a Barcelona el 1973. Publica en català un cas de Parkinson, el 1936, destacable per la meticulositat de l'exploració, l'acusada cinèsia paradoxal del pacient, i la raresa de l'etiologia defensada: una electrocució.

HISTÒRIES DE LA HISTÒRIA DE LA NEUROLOGIA CATALANA



Bel-larmí Rodríguez Arias, 1895-1997

Ressaltem i a l'ensems homenatgem a dos grans clínics internistes, l'inoblidable i carismàtic **Agustí Pedro Pons**, 1898-1971, i el seu prometedor deixeble **Pere Farreras Valentí**, 1926-1968, mort prematurament. El 1952 editen l'enciclopèdica obra "Patología y Clínica Médicas", i redacten personalment tota la patologia neurològica, malaltia de Parkinson inclosa, amb un contingut impecable, encara que ubiquen la lesió essencial al pàllidum. Ara ens sorprèn que no demanessin la col·laboració dels neuròlegs més distingits d'aquell temps, tal i com van fer amb la patologia cardíaca, digestiva, endocrina... malgrat ser especialitats més vinculades amb la medicina interna. Consultada aquesta apparent incongruència amb el savi amic Cyril Rozman, membre d'honor de la SCN, i deixeble de Farreras, confirma la seva estranyesa, tot recordant que la tesi doctoral del seu mestre versava sobre la neurobrucel·losi.

Posteriorment, el 1965, a la 3a edició d'aquesta monumental col·lecció mèdica, apareix la col·laboració de dos grans neuròlegs, **Ramon Sales Vázquez**, 1907-1971, organitzador de la primera unitat jerarquitzada de neurologia de tot Catalunya, a la Vall d'Hebron, a partir del seu control sobre la rehabilitació. L'altre és el nostre il·lustrat company **Agustí Codina Puiggròs**, 1934-2015. Malgrat això, els capítols sobre la patologia extrapiramidal són novament i exclusivament redactats pels dos internistes editors. També sorprèn que a l'ensems incorporin al volum neurològic dos especialistes en electroencefalografia. L'esmentat i infatigable estudiós Codina, director durant molts anys del servei de neurologia de l'Hospital de la Vall



Agustí Pedro Pons, 1898-1971

d'Hebron, i líder de l'escola més fecunda de residents de neurologia del país, publicava el 1963, junt amb Barraquer, un extens article sobre la semiologia de la patologia extrapiramidal, on aquest darrer autor, rendeix el seu habitual tribut als seus avantpassats, a partir de reiterades referències a llurs publicacions.

Josep Ma. Espadaler Medina, 1925-1998, escriu dos articles sobre assajos terapèutics del Parkinson, el primer d'ells el 1957, és un estudi pioner sobre el biperidè o "Akineton", demostrant el seu efecte benefactor sobre la rigidesa, i indirectament que era un neuròleg molt actualitzat i ben relacionat. L'altre treball, el signa amb el seu equip de col·laboradors de l'Hospital de la Creu Roja.

Cal destacar molt especialment l'atenció dedicada al Parkinson, per alguns metges de medicina general, dits de capçalera en aquells decennis, auto formats, allunyats de la Ciutat Comtal, i de centres hospitalaris. La Terra Ferma ens aporta dos professionals meritoris. **Joan Durich Espúñez**, metge de Vilanova de Meià (la Noguera), publica en català dos articles sobre el Parkinson, el 1913 i el 1930. En el primer treball, on ja menciona la bradicinesia, opina que es tractaria d'una neurosi (sense lesió orgànica). En el segon, després de viure l'experiència de les complicacions de la greu epidèmia gripal dita espanyola, opina que l'etiològia de la malaltia seria postencefalitis. La

HISTÒRIES DE LA HISTÒRIA DE LA NEUROLOGIA CATALANA

topografia de les lesions és molt extensa, abraçaria dels músculs al còrtex, inclosos el nucli roig i el locus níger. **Carles Saura Castan**, metge i també polític, es honrat amb un carrer a la seva ciutat, Pont de Suert (l'Alta Ribagorça). El 1935 publica sis casos de la malaltia, i les atribueix al fred; ho raona comparant la clínica bàsica del Parkinson (tremolor, rigidesa, acinèsia) amb la d'una persona afectada per un fred intens (calfreds, encarcarament). Suposa que el mal penetraria pels músculs fins arribar al cervell; una hipòtesi "lògica, aunque no resultase del todo cierta", ironitza ell mateix. Amb humana satisfacció esmento el meu pare, **Romà Massot Gimeno**, 1906-1981, destacat humanista i pioner de la neurologia al sud de Catalunya, que el 1956 publica un cas clínic sobre patologia extrapiramidal en una revista mèdica reusenca. La seva imatge i ressenya biogràfica formen part del Museu de l'Hospital de Sant Joan de la capital del Baix Camp.

El 1936, just abans de l'aixecament feixista i la posterior instauració d'un règim dictatorial, té lloc un esdeveniment cabdal: l'edició del primer Diccionari de medicina en llengua catalana, obra del cirurgià i Conseller de Sanitat de la Generalitat, **Manuel Corachan Garcia**, 1881-1942. Hi col·laboren dos neuròlegs, que descriuen encertadament la clínica de la malaltia de Parkinson, i que proposen com a causa possibles lesions postencefalítiques localitzades en el locus niger i cos estriat. Són **Bonaventura Clotet Massià**, 18?-1953, destacat catalanista, i **Eduard Tolosa Colomer**, 1900-1981, el pare del company Eduard, el líder d'aquesta malaltia al nostre país durant les darreres dècades. Hauran de passar molts decennis, abans que reapareixi una nova edició del Diccionari. Tolosa sénior, capdavanter de la neurocirurgia a Catalunya, publica en català el 1931 una excel·lent monografia sobre "Síndromes Extrapiramidals". Puntualitza que el substratum anatòmic del Parkinson és el pàllidum i l'estriàtum, i que a les formes postencefalítiques les lesions dominen al locus niger.



Tolosa Senior i Junior

Fins aquí aquest breu esguard cap enrere. Després la història ha evolucionat a una velocitat exponencial, i de la llavor de la "shaking palsy" ha crescut el món dels Trastorns del Moviment. A l'ensems, Catalunya també ha engrandit el seu desig de sobirania. Per a trobar la millor solució per als nostres esperançats pacients, i pel nostre il·lusiónat país, tant sol ens cal revifar l'esperit, escrutador i agosarat, del nostres admirats James Parkinson i Doctor Robert.

AGRAÏMENTS: Biblioteques: J23, Uriach, Barraquer, Manresa, RAMC, H Clínic, Acadèmia, COMB (Galeria Metges), SEN, SCN, Ajuntaments de Vilanova de Meià, Pont de Suert, i La Seu d'Urgell, Arxiu Històric de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau AHSCP, Hemeroteca La Vanguardia.



Dr. Romà Massot Punyet

Membre numerari de la RAMC i d'honor de la SCN.

HISTÒRIES DE LA HISTÒRIA DE LA NEUROLOGIA CATALANA

BIBLIOGRAFIA

1. Barraquer Bordas L. Los Sistemas Extrapiramidales y su Patología. A: Neurologia Fundamental. Ed. Toray. Barcelona. 1963. 135-169.
2. Barraquer Bordas L, Torra Parera A. Fisiopatología del Sistema Extrapiramidal. Med. Clínica (Barna). 1944; 1(5): 381-398.
3. Barraquer Ferré L, Castañer E, Gispert I. Síndrome de Parkinson. A: Tratado de Enfermedades Neurológicas. Vol. II. Ed. Salvat. Barcelona. 1940. 209-233.
4. Durich Espúñez J. Contribució a l'estudi fisio-patològic del síndrome de Parkinson. Actes del I Congrés de Metges Llengua Catalana. 1913. 751-762.
5. Parkinson James. An Essay on the Shaking Palsy. Printed by Whittingham and Rowland. London. 1817.
6. Pedro Pons Agustí, Farreras Valentí Pere. Enfermedad de Parkinson o parálisis agitante y síndromes rígido-cinéticos. A: Vol. IV del Tratado de Patología y Clínica Médicas. 1a ed. 1952. 649-663.
7. Robert Yarzàbal B. Parálisis con Agitación. A: Programa de Patología Interna. Fac. Medicina. Univ. Barcelona. Imp. El Porvenir. Barcelona, 1875, Lección CXXII: 194-195.
8. Saura Castan C. El Frío como elemento patogénico de la Parálisis Agitante. Butlletí Mèdic (Lleida), 1935, Any XXXIV (402):315-318.
9. Tolosa Colomer E. Síndromes Extrapiramidals. Monografies Mèdiques, num. 48. Ed. Catalònia. Barcelona. 1931.

EL CATALÀ NEUROLÒGIC ÉS FÀCIL



Dr. Adrià Arboix

Editor adjunt
Servei de Neurologia
Hospital Sagrat Cor,
Barcelona

Comentaris terminològics

1. Cal dir el **reflex** i els **reflexos**, i el **complex** i els **complexos** (igualment, l'annex i els annexos). Són del tot incorrectes: reflexe i reflexes, tant com complexe i complexes. Quant el terme reflex és adjetiu conserva, en el masculí, la mateixa forma (l'arc reflex) i fa el femení afegint una *a* (la resposta reflexa).
1. Escrivim bé el mot **esterno-clido-mastoïdal**.
 - a. Calen guionets intercalats.
 - b. El mot conté la forma **clido** (i no cleido) per la raó que la combinació grega *-ei-* cal que sigui transcrita per *-i-*; com fem amb els derivats de cheir cheirós mà, quirúrgic, quiromegàlia, etc.
 - c. El mot comprèn l'adjectiu mastoïdal (el sufix *-oide* significa sempre “semblant a”, “en forma de”.
2. Al voltant dels músculs
 - a. Atròfia, hipertròfia
 - b. Fasciculacions
 - c. El to: hipertonia, hipotonía
 - d. Resistència, relaxament
 - i. El fenomen de la navalla de molla
 - ii. La rigidesa de roda dentada

REpte en Neuroimatge

SOLUCIÓ AL REpte EN NEUROIMATGE DEL BUTLLETÍ 32



Dr. Ramiro Álvarez

Servei de Neurologia
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Es va efectuar una biòpsia per "punch" de la lesió cutània i va mostrar proliferació histiocitaria de tipus xantogranuloma amb cèl·lules CD68KP1 +, CD68PGM1 +, CD1a.

Per tant el diagnòstic fou d'**HISTIOCITOSI NO X.**

MALALTIA DE ERDHEIM CHESTER

Les histiocitosis són malalties sistèmiques que consisteixen en l'acumulació i infiltració d'un nombre variable de monòcits, macròfags i cèl·lules dendrítiques en diferents teixits. Aquestes cèl·lules deriven de les cèl·lules pluripotencials CD34+.

Nomenclatura complexa en funció de la histologia o manifestacions clíniques. L'actual classificació es realitza en funció de les cèl·lules implicades:

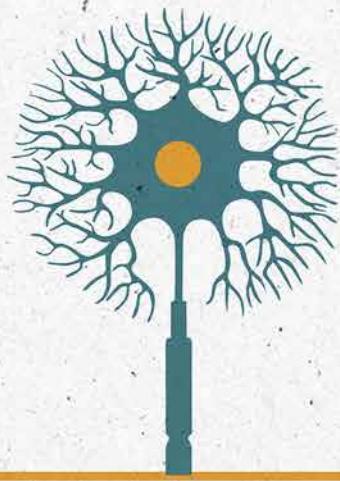
- les cèl·lules dendrítiques, que inclouen la histiocitosi de Langerhans o malaltia de Erdheim Chester
- macròfags, que inclou la malaltia de Rosai Dorfman
- trastorns malignes

Les manifestacions neurològiques més freqüents de les histiocitosis són la diabetis insípida, l'atàxia cerebel·losa o altres manifestacions secundàries a infiltracions meníngies o orbitàries.



BIBLIOGRAFIA

1. Mazor RD., et al. Erdheim Chester disease: a comprehensive review of the literature. Orphanet Journal of Rare Disease, 2013;8:137 <http://www.ojrd.com/content/8/1/137>
2. Servarajah JR., et al. Histiocytosis for neurologist: a case of Erdheim Chester disease. Practical Neurology 2012;12:319-323
3. Tebbi CK. Histiocytosis. emedicine.medscape.com/article/958026



Societat Catalana de Neurologia

FUNDACIÓ SCN

c/ Calvet 30, 08021 Barcelona

Telèfon: 93 201 75 71 | scn@suportserveis.com

www.scn.cat