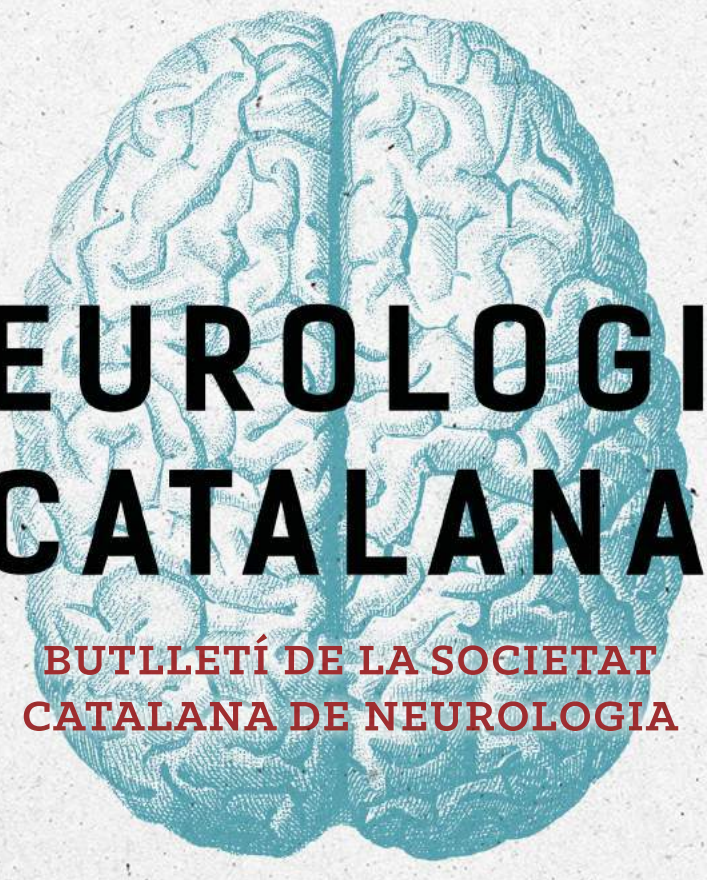
ISSN 2013-1186

NÚMERO
35
MARÇ
2018



NEUROLOGIA CATALANA

BUTLLETÍ DE LA SOCIETAT CATALANA DE NEUROLOGIA

L'Acadèmia

Societat Catalana de Neurologia

FUNDACIÓ SOCIETAT CATALANA DE NEUROLOGIA

SUMARI

1.	Editorial	4
2.	In Memoriam	5
3.	La controvèrsia	6
4.	En el punt de mira	13
5.	Neurologia Catalana al món	26
6.	Notícies	45
7.	L'Entrevista	47
8.	El racó del resident	50
9.	El racó literari	55
10.	Històries de la Història de la Neurologia Catalana	57
11.	El Català Neurològic és fàcil	60
12.	Repte en Neuroimatge	61

MEMBRES D'HONOR

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

JUNTA DIRECTIVA

President
Dr. Francesc Purroy

Vicepresident
Dr. Joan Martí-Fàbregas

Secretari
Dr. Raúl Pelayo

Tresorer
Dr. Miguel Ángel Rubio

Vocal
Dra. Judith Navarro Otano

Vocal
Dr. Jordi Díaz Manera

COMITÈ EDITORIAL

Dr. Yaroslau Compta Editor en Cap
Dr. Francesc Purroy
Dra. Judith Navarro Otano
Dr. Raúl Pelayo
Dr. Adrià Arboix
Dr. Oriol de Fàbregues
Dra. Elisa Cuadrado Grup Vascular
Dr. José Vicente Hervás Grup Esclerosi Múltiple
Dr. Àlex Quílez Grup Epilèpsia
Dra. Carla Abdelnour Grup cognició i Conducta
Dra. Montse Olivé Grup Neuromuscular
Dra. Neus Fabregat i Dra. Natàlia Mas Grup Cefalees
Dra. Núria Caballol Grup Trastorns del Moviment

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 DEL 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 Coordinador
Dra. Anna Pellisé Secretària

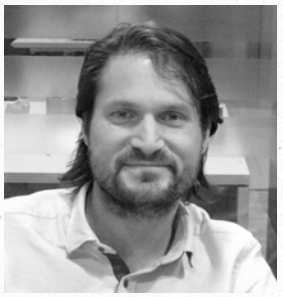
RESIDENTS
Dr. Gerard Mayà Coordinador
Dr. Tomàs Xuclà Secretari

SECRETARIA TÈCNICA

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

EDITORIAL

Dr. Francesc Purroy
President de l'SCN



Dr. Yaroslau Compta
Editor en cap

Benvolgudes sòcies, socis, amigues, amics,

Primer Butlletí de l'any, quan ja n'ha passat el primer trimestre i el fred (aquest any sí) hivern dóna pas a la primavera. I si la primavera és època de florir, el butlletí primaveral pretén ser un aparador dels fruits de la neurologia de casa nostra i alhora seguir la funció de vehicle de l'actualitat, no només nacional, sinó també global en la nostra especialitat i les seves sub-especialitats.

Així, a l'habitual "Controvèrsia" els Drs. Colomer i Casasnovas polemitzen sobre l'aproximació gen-a-gen vs. "òmica" en el diagnòstic de les neuropaties hereditàries. Per la seva banda, a la secció "En el punt de mira" trobareu sengles comentaris sobre estudis recents i de gran actualitat com els assaigs amb anticossos monoclonals contra el pèptid relacionat amb el gen de la calcitonina (CGRP) per al tractament de la migranya (a càrrec de la Dra. Torres-Ferrús) i amb anticossos anti-amiloide per a l'Alzheimer (per la Dra. Abdelnour), l'estudi d'anomalies estructurals a l'epilèpsia com a part del projecte ENIGMA (de la mà del Dr. Quílez), l'assaig clinic negatiu sobre angioplàstia venosa a l'esclerosi multiple (signat pel Dr. Hervás), un recent estudi d'imatge dopaminèrgica i serotoninèrgica i la progressió del tremolor al Parkinson (per la Dra. Ávila) i finalment el difícil tema de quan anticoagular pacients amb fibril·lació auricular després d'una hemorràgia intracranial (elaborat pel Dr. Camps-Renom).

Per la seva banda, la "Neurologia Catalana al Món" recull el més rellevant de la producció científica de casa nostra, mentre que l' "Entrevista" ens apropa a la persona de la Dra. Gomis, coordinadora del Grup de Treball de Patologia Vascular Cerebral de l'SCN, sense oblidar l' "Espai del resident", on els Drs. Mayà i Rodríguez discuteixen el cas del darrer número, del qual donen el desenllaç el Dr. González i la Dra. Marrero.

I com sempre tenim les seccions més humanístiques, amb el "Racó literari" a càrrec del Dr. Arboix, les "Històries de la història de la neurologia catalana" entorn a la primera descripció a casa nostra de la distonia, de la mà del Dr. De Fàbregues, i finalment la secció que pretén que "destrossem" menys el català quan parlem de neurologia, on donem la benvinguda a les companyes i companys del TERMCAT, i concretament a la Sra. Julià, que ens parla de l'ús adequat dels termes "cerebral" i "encefàlic".

Tanquem l'edició amb la resposta al "Repte en neuroimatge" presentat al darrer número (Dres. Lafuente i Abdelnour), alhora que us animem a tots els socis a presentar els casos que penseu poden ser docents o il·lustrar algun aspecte crític de diagnòstic per la imatge en neurologia.

Dins la societat ens fa molta il·lusió el naixement d'un nou grup, el dels residents de Neurologia que ja vam anunciar al darrer butlletí i que són la saba nova de la nostra Societat. Les seves primeres activitats tindran lloc en el marc de la propera Reunió Anual de la SCN.

Com sempre, no volem deixar d'agrair a totes les col·laboradores i col·laboradors que han fet possible aquest butlletí, i tenim un record per al Dr. Abós que ens deixà just al tancament de l'edició prèvia. Descansi en pau.

Esperem us resulti d'interès aquest butlletí, a la vegada que us desitgem una bona Setmana Santa i us emplacem a la propera XXII Reunió Anual de l'SCN que tindrà lloc al World Trade Center de Barcelona els dies 22 i 23 de maig.

Una abraçada.

IN MEMORIAM

Dr. Josep Abós Navarro

Barcelona, 1961 - 2017

Servei de Neurologia
Hospital Sant Joan de Déu
Manresa

Amb el Josep Abós ens vàrem conèixer ara fa 23 anys quan tots dos vàrem iniciar la nostra activitat professional a Manresa. Inicialment a dos hospitals diferents, però aviat es van fusionar i vàrem treballar junts.

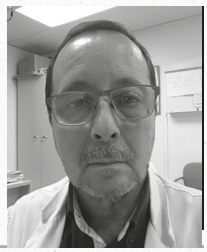
En Josep era un gran company, sempre disposat a donar un cop de mà, a assumir feina per ajudar a la resta de companys. Discret, mai el vaig veure empipat ni tampoc renegant a la feina, era tranquil i creava bon ambient, tot semblava més fàcil si hi era ell.

Compartíem aficions com el futbol, els dos érem culés i comentàvem els partits els dilluns, ell sempre amb un somriure.

Ens va deixar quasi de cop, sense que ens donés temps a reaccionar, ens va deixar orfes del seu somriure i la seva solidaritat, la seva tranquil·litat, el seu: *"Tranquil que ja ho faré jo"*.

El trobem a faltar, els pacients també demanen per ell, he perdut un neuròleg clínic tot terreny i un gran company, i els pacients, un gran metge.

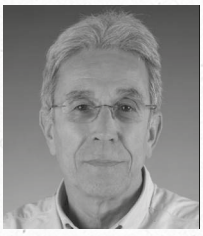
JMª Soler Insa i tot l'equip de Neurologia de l'Hospital Sant Joan de Déu de Manresa



Dr. Josep M. Soler Insa
Servei de Neurologia
Fundació Althaia
Manresa

LA CONTROVÈRSIA

1 ABORDATGE DEL DIAGNÒSTIC GENÈTIC EN LES NEUROPATIES HEREDITÀRIES
OPTA PER LA SEQÜENCIACIÓ MASSIVA



Dr. Jaume Colomer i Oferil
Unitat de Patologia Neuromuscular. Servei de Neurologia
Hospital Sant Joan de Déu
Barcelona

Segurament, entre el Dr. Carlos Casasnovas i un servidor tindrem en general punts de vista divergents en favor de l'ús de l'"exoma clínic o mendelioma", "exoma complet en trios" i "panells de gens dirigits", procediments, tots ells basats amb tècniques de seqüenciació massiva, versus la seqüencio "gen a gen", en la confirmació diagnòstica d'un pacient afectat d'una neuropatia hereditària. Evidentment és un tema que genera controvèrsia. Si bé en determinats punts estarem d'acord en d'altres en canvi hi haurà discrepàncies. Aquestes poden estar també en part relacionades amb les diferents edats i tipus de malalts que veiem un i l'altre, adults versus infantils. Un altre aspecte que és transcendental i que ens pot diferenciar, és la conscienciació o repercussió que pot tenir aconseguir el diagnòstic genètic en realització a la necessitat de fer un diagnòstic prenatal posterior.

És evident que com més experiència clínica té un professional més bé aproxima el diagnòstic genètic. Per aquest motiu, l'orientació clínica prèvia tindrà cabdal importància pel genetista de cara a seleccionar la metodologia més adequada per fer el diagnòstic genètic. He d'admetre que en els casos les neuropaties hereditàries clàssiques, CMT1a, dèficit de conexina 32, neuropaties sensibles a la pressió, etc, l'estudi d'un gen específic podria ser suficient, però no en la majoria de casos.

Un altre punt que vull destacar i que és fonamental en qualsevol diagnòstic, independentment de la controvèrsia que podrem tenir en l'ús de les diverses tècniques, és la interacció entre el clínic, en aquest cas el neuròleg i el genetista, interacció que sempre s'ha de mantenir. S'ha dit sempre que la clínica "és la que mana". En general això és cert, però és just també dir que, en el moment actual i gràcies a les tècniques de seqüenciació massiva i la identificació de nous genotips, la clínica que hem conegut o associat a quadres clínics concrets a vegades no és prevalent, donada la diversa expressió que pot tenir el genotip, no conegut fins a la identificació de les variants patogèniques recentment identificades. Vull dir amb això que l'espectre fenotípic d'una determinada neuropatia s'ha eixamplat gràcies a l'ús de la seqüenciació massiva.

Feta aquesta introducció m'agradaria endinsar-me breument en algunes consideracions més.

La confirmació diagnòstica de les neuropaties hereditàries es basi en una sèrie de pilars, metafòricament parlant, com són la història clínica completa l'exploració neurològica i els estudis electromiogràfics. La correlació entre les dades electromiogràfiques i l'Anatomia Patològica en les neuropaties, és coneguda ja des dels estudis de Dick & Lambert 1975 i altres (1, 2, 3).

Un dels puntals bàsics d'avui el constitueix precisament l'estudi genètic que ha evolucionat amb el temps. Els avenços de la **"Seqüenciació Massiva"**, **"Next Generations Sequencing" (NGS)**, en la qual es basa l'estudi de **"l'exoma clínic"**, **"l'exoma complet en trios"** o d'ús de **"panells dirigits"**, metodologia desenvolupada gràcies als avenços tècnics que es van fer durant el Projecte Genoma Humà i que es van aplicar exitosament per dur a terme el projecte 1000 genomes (4), versus l'estudi **"gen a gen"** és més que evident.

L'associació d'un gen a un determinat quadre clínic es fonamentava, fins ara, en estudis de lligament i seqüenciació posterior del locus identificat. Això representava un immens treball i sobre tot un gran dispendi econòmic superat avui per les tècniques actuals. La controvèrsia o el nucli del debat sobre els avantatges que representa l'ús de la tècnica de seqüenciació massiva, difícilment les podrà rebatre en Dr. Carlos Casasnovas.

Passo a transmetre, la pròpia experiència que demostra l'ajuda en el diagnòstic genètic de la Seqüenciació Massiva en dos exemples concrets.

Exemple número 1

Dona de 30 anys seguida des de l'inici del seu procés al cap de 2 anys, manifestat per un trastorn progressiu de la marxa amb debilitat i atròfia distal de les EESS i EEII. Catalogada per EMG com una neuropatia sensitiva motora (HMSN) tipus 2 o CMT2, de caràcter axonal. Juntament amb l'aproximació clínica es comença a estudiar, "gen a gen" per fer un diagnòstic genètic.

A continuació, es refereixen els gens estudiats i l'any en què es va fer l'estudi. Tot un calvari pel pacient i família juntament amb un alt cost econòmic. No diguem l'esforç nostre i el treball fet per diferents genetistes.

Gens estudiats:	Data:
1. *GDAP1 o Gangliosid induced differentiation associated protein*	2007
2. *MFN2 0 Mitofusin2*	2010
3. *LMNA o Lamin A/C*	2011

LA CONTROVÈRSIA

4. *HSPB8 o Heat-shock* 2011
5. *HSPB1 o Heat-shock 27-KD* 2011
6. *GARS Glicyl tRNA synthase* 2013
7. *NEFL o Neurofilament light polipepide68 KD* 2013

Arribats aquí la pacient ja té 28 anys i donada la gran pressió assistencial per obtenir el diagnòstic genètic es planteja la realització d'un exoma. Finalment, es confirma l'existència d'una mutació en el gen *GDP1* o *"Gangliosid induced differentiation associated protein"*.

La conclusió del cas mereix vàries reflexions:

1. Potser no és l'exemple més adequat per la controvèrsia entre l'estudi, "gen a gen" versus ús d'exoma clínic o panell dirigit, ja que el diagnòstic genètic va ser ben orientat des del principi. En tot cas, sí que podem afirmar que la sensibilitat de les tècniques per detectar mutacions ha millorat.

2. Després de 10 anys i l'estudi de 7 gens més, no teníem encara identificada la causa genètica. Finalment, l'estudi d'exoma clínic, ens va confirmar la mutació en el gen *GDP1* sospitat com a possible candidat ja en la primera orientació clínica/genètica.

Exemple número 2

Si bé puc acceptar practicar l'estudi de "gen a gen", o d'un gen determinat en els casos en què per la clínica, tipus d'herència, estudi electrofisiològic, pot ser compatible amb una probable mutació corresponent a un gen en concret, no es pot concebre avui en dia buscar una variant en un marc de més de 70 possibles gens.

En la majoria de casos de neuropatia, l'estudi de panells específic poden resoldre més eficaçment el diagnòstic que l'anàlisi de tot l'exoma clínic. Això no obstant, en casos complexos on la simptomatologia no sigui del tot pura, l'estudi de l'exoma pot ser més adequat, per la possibilitat de poder trobar una mutació en un gen poc freqüent, no inclòs en el panell o bé no identificat encara. Vet aquí un botó de mostra.

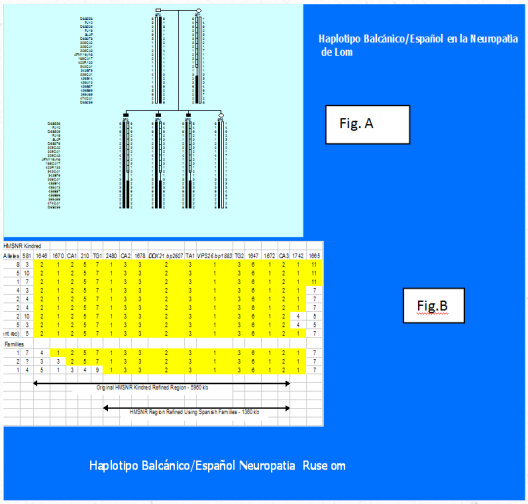


Figura 1

En la regió balcànica de Romania al voltant de la ciutat de Lom existien molts pacients que, si bé presentaven una clínica diversa, compartien tots ells el fet de presentar una neuropatia perifèrica. Destriar i identificar als 4 genotips més freqüents existents va ser obra de l'equip de la Dra. Luba Kalaydjieva et al. (5) que, mitjançant estudis de "load score", en principi, van poder identificar diversos grups de pacients que lligaven en relació a diferents cromosomes. Estudis de lligament posterior i l'aportació de nous pacients, entre ells els nostres i gràcies a fenòmens de recombinació genètica, es va poder reduir considerablement els locus genòmics, figura 1 (Fig. A i Fig. B) fins a identificar quatre entitats genèticament diferents, la neuropatia de LOM (HMSN-L) (6, 7, 8, 9), la neuropatia de Russe (HMSN—R, (10, 11, 12), CMT4C lligat al gen *SH3TC2* (13, 14) i un quadre clínic complex conegut com a "Congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy (CCFDN)" (15). La tècnica de seqüenciació massiva hauria facilitat la identificació dels diversos quadres clínics. Quant d'esforç s'hauria pogut estalviar? Un motiu més per l'ús de l'exoma en substitució dels estudis de lligament. Amb les corresponents limitacions que tota tècnica implica, la seqüenciació massiva aplicada a l'estudi de **"l'exoma clínic"**, **"l'exoma complet en trios"** o d'ús de **"panells dirigits"**, constitueix una autèntica revolució d'una immensa utilitat clínica.

BIBLIOGRAFIA

(1) Dick P. J, Lambert EH "Lower Motor and Primary Sensory Neuron Diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic , Genetic and Electrophysiological findings in various neuronal degeneration" Arch Neurol (1968), 18:619-628

(2) Dick PJ: "Inherited Neuronal degeneration and Atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons". En Dick P.K, Thomas PK and Lambert E.H. Eds. Peripheral neuropathy. Philadelphia WB Saunders, (1975), 825-867

(3) Harding A.E and Thomas PK: "The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II". Brain (1980),103: 259-280

(4) Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. PNAS. 1977;74(12):5463–5467

(5) Kalaydjieva L, Hallmayer J Chandler et al. Gen mapping in Gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy on chromosome 8q24. Nat Gen (1996) 14:214-217

BIBLIOGRAFIA

(6) Kalaydjieva L, NIkolova A, Turnev I et al. Hereditary motor and sensory neuropathy-Lom, a novel demyelinating neuropathy associated with deafness in Gypsies : Clinical electrophysiological and nerve biopsy findings. Brain, (1998); 121:399-408

(7) Chadler D, Angelicheva D, Healter L et al. Hereditary motor and sensory neuropathy-Lom (HMSNL): refined genetic mapping in Romani (Gypsy) families from several European countries. Neuromuscular Disorders (2000) 10:584591

(8) Colomer J, Kakaidjieva L, Angelicheva D et al. Hereditary motor and sensory neuropathy of Lom (HMSNL) in Spanish family. Clinical, electrophysiological, pathological and genetic studies. Neuromuscular Disorders (2000) 00:1-5

(9) Kalaydjieva L, Gresham D, Gooding R et al. N-myc Downstream -Regulated Gene 1 is mutated in Hereditary Motor and Sensory Neuropathy-Lom. Am.J.Hum-Genet.(2000);67:47-58

(10) Thomas P.K, Hereditary Motor and Sensory Neuropathy-Russe: New Aut0somal Recessives Neuropathy in Balkan Gypsies

(11) Colomer J. HMSN-Russe in two Spanish patients: Distinctive features of the Disease and Current genetic findings. Acta Myologica. (2001), December, Vol. XX, N.3

(12) Hantke J, Chandler D King R et al.. A mutation inn alternative untranslated exon of hexokinase1 associated with hereditary motor and sensory neuropathy-Russe(HMSNR). Eur J Hum Genet. 2009 Dec;17(12):1606-14

(13) Colomer J, Gooding R, Angelicheva D et al. Clinical spectrum of CMT disease in patients homozygous for the p.Arg1109X mitation in SH3TC2. Neuromuscular disorders 2006 Jul;16(7):449-453. Eup 2006 Jun27

(14) Gooding R, Colomer J, King R et al. A novel founder mutation ,p.Arg 1109X in the CMTC gene causes variable peripheral neuropathy phenotypes. J Med Genet. 2005 ec;42(12):e69

(15) Angelicheva D, Turnev I, Dye D, et al.Congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy (CCFDN). Eur J Hum Genet. 1999 Jul;7(5):560-566

LA CONTROVÈRSIA

2 ABORDATGE DEL DIAGNÒSTIC GENÈTIC EN LES NEUROPATIES HEREDITÀRIES
OPTA PER L'ESTUDI GEN A GEN

Dr. Carlos Casasnovas
Unitat de Neuromuscular. Servei de Neurologia
Hospital Universitari de Bellvitge - IDIBELL
Barcelona

Introducció

La malaltia de Charcot-Marie-Tooth (CMT) és el trastorn neurològic hereditari més freqüent i té una prevalença d'1 entre 2500 habitants. CMT mostra una àmplia heterogeneïtat genètica amb un fenotip clínic comú. CMT dominant es subclassifica en tres tipus: CMT desmielinitzant (CMT1), en la qual es redueixen les velocitats de conducció nerviosa (VCN del nervi mitjà <38m/s) i que condiciona principalment una neuropatia desmielinitzant; CMT axonal (CMT2) amb VCN conservades o lleugerament lentes (>38m/s) i que en gran part resulta en pèrdua axonal; i una tercera, CMT intermèdia, en la qual les VCN varien de 25 a 45 m/s i la patologia del nervi mostra signes de característiques desmielinitzants i/o axonals. L'acrònim CMT4 correspondria a les formes recessives (1).

La llista de gens implicats en CMT és cada vegada major i, actualment, comprèn més de 70 gens (*Neuromuscular Disease Center, http://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html, visitat per última vegada el 28 de febrer de 2018*). En CMT s'observen tots els patrons mendelians d'herència. Els casos esporàdics poden ocórrer com a conseqüència d'una mutació de *novo* i, per tant, no mostren un historial familiar de neuropatia (1).

L'aplicabilitat dels mètodes de seqüenciació massiva (NGS) versus l'estudi de seqüenciació *Sanger "gen a gen"* en el diagnòstic de CMT són, actualment, motiu de controvèrsia.

Diagnòstic habitual de les Malalties Genètiques

Actualment, el diagnòstic molecular en malalties monogèniques d'origen genètic conegut es realitza mitjançant la seqüenciació bidireccional d'exons i zones de *splicing* mitjançant el mètode *Sanger*.

No obstant això, aquest procediment àmpliament acceptat tant per clínics com per investigadors en genètica, implica una sèrie de limitacions en relació cost-eficiència quan s'aplica a malalties amb heterogeneïtat genètica on no existeix un únic gen candidat sinó un grup de gens potencialment candidats (2).

L'aparició dels NGS

Els NGS, permetrien l'anàlisi de tots els gens responsables d'una malaltia al mateix temps. Això podria permetre economitzar temps i diners, i establir l'etiologia genètica en la gran majoria de les ocasions (3).

Actualment, els NGS s'apliquen en moltes malalties neurogenètiques com a atàxies, paraplegies, miastènies congènites, miopaties, distròfies musculars...

Els NGS requereixen un procés de disseny biomèdic dels gens associats a la patologia, del disseny bioinformàtic del panell, i d'una validació bioinformàtica i diagnòstica que permeti avaluar els paràmetres de qualitat del panell prèvia a la seva aplicació en el diagnòstic de malalties genètiques (4), com són la seva reproductibilitat, cobertura mitjana, sensibilitat, especificitat, detecció de delecions i insercions, i confirmació de variants anteriorment estudiades per seqüenciació *Sanger*.

Diagnòstic actual de les Malalties Genètiques

Els NGS estan canviant el model de diagnòstic molecular de les patologies genètiques de tal manera que els metges ens enfrontem al dilema de, no solament la selecció del millor mètode per al diagnòstic dels nostres pacients, sinó també el de la comunicació dels seus resultats. Per tant, és indispensable comprendre els avantatges i els problemes de les diferents tecnologies, la interpretació dels seus resultats, el significat clínic de les variants detectades i els problemes ètics que es deriven.

A causa del gran nombre de proves moleculars disponibles, tan genètiques com a genòmiques, s'han establert uns models d'estudi en les malalties mendelianes (5):

1. Estudis d'un sol gen, es recomanen quan:
   - La malaltia es produeix per mutacions específiques produïdes en un sol gen, com és el cas de la *polineuropatia amiloide familiar* en el nostre mitjà, causada en la gran majoria de casos, per mutacions del gen TTR, que codifica per la transtirretina.
   - El fenotip de la malaltia té mínima heterogeneïtat, com en el cas de la *fibrosi quística* (gen CFTR).
   - La metodologia molecular a utilitzar és diferent de la seqüenciació *Sanger*, com la Detecció d'expansions en *Atàxies espinocervelletoses* o *síndrome de X Fràgil*, la MLPA en les *distrofinopaties o CMT1A*, o els estudis de metilació en la *Síndrome de Prader-Willi*.

2. Els NGS, s'utilitzen en:
   - Malalties amb gran variabilitat genètica: per exemple, en paraparèsies espàstiques hereditàries,

en les quals s'han descrit ja més de 80 gens *(http://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html, visitat per última vegada el 28 de febrer de 2018)*, i altres malalties neurogenètiques com les distròfies musculars, distonies hereditàries, *Parkinson*, discapacitat intel·lectual o epilèpsies, entre d'altres.

- Casos en què s'inclouen trastorns solapables que es troben en el diagnòstic diferencial de la patologia genètica, com és el cas de l'epilèpsia.
- Patologies amb extrema diversitat fenotípica, o en pacients amb absència de característiques clíniques claus al moment de la prova o que presenten dos o més fenotips no relacionats.

Diagnòstic Molecular de la Malaltia de CMT

En el cas concret de CMT, ens trobem davant d'una malaltia causada per un grup heterogeni de gens. A priori, podríem pensar que el diagnòstic més eficient seria estudiar CMT com qualsevol altra malaltia amb alta heterogeneïtat genètica, no obstant això, revisant la literatura, s'observa que, en pacients CMT1 amb genètica positiva, aproximadament el 95% tenien mutacions en un dels tres gens més freqüentment descrits: PMP22, GJB1 i MPZ. En casos de CMT2 genèticament confirmats, GJB1, MPZ i MFN2 van ser els gens subjacents identificats amb major freqüència (6, 7, 8, 9). Per la seva banda, SH3TC2 representa el gen més freqüent en neuropaties hereditàries amb patró d'herència autosòmic recessiu.

En tots els estudis, la taxa de casos genèticament no resolts és notablement major en CMT axonal que en desmielinitzant, concretament en els estudis de *Saporta et al, 2011*, l'1,8% dels CMT1 i el 65,6% dels CMT2 quedaven sense diagnòstic molecular.

Per tant, si davant la sospita de CMT1 (desmielinitzant i dominant) s'analitzen 3 gens, PMP22, MPZ i GJB1 es diagnostiquen, segons *Saporta et al,.* el 95,4% dels casos. I, si en el CMT2 (axonal i dominant) s'analitzen aquests tres, MFN2, GJB1 i MPZ , s'arriba al 30% (1, 6, 7, 8, 9). Un cas semblant passaria amb les formes intermèdies de CMT. Per tant, en el cas de CMT, ens trobem amb un reduït nombre de gens que poden explicar la gran majoria dels casos.

Discussió

Per aplicar els NGS al diagnòstic genètic, un dels processos clau és la correcta identificació i caracterització del conjunt de variants presents en una mostra. No solament a causa de l'enorme quantitat de dades que han de manipular-se al mateix temps, sinó també per la gran complexitat biològica que es planteja, on és imprescindible el coneixement del sistema en estudi (10). Igualment, són indispensables desenvolupaments i actualitzacions de bioinformàtica, estudis de co-segregació familiar, demostració d'absència de la variant en la població normal i estudis funcionals que permetin determinar el significat biològic i la patogenicitat de les variants identificades, així com la seva integració en bases de dades que permetin la correlació genotip-fenotip.

Cal no oblidar tampoc els aspectes bioètics respecte del dret a conèixer nova informació sobre gens que no es troben en el panell d'estudi, però que alhora, pot ajudar en un nou diagnòstic de la malaltia (3, 11).
És evident que per MLPA i per *Sanger* no es poden diagnosticar tots els gens que potencialment poden produir la malaltia de CMT. No obstant això, amb un estudi clínic i electrofisiològic dut a terme per neuròlegs amb experiència en l'estudi de CMT, i utilitzant diagrames diagnòstics (la Figura 1 -A, B, C, D- exposen, com a exemple de possible estratègia terapèutica de l'estudi molecular del CMT, els diagrames diagnòstics proposats per *Saporta et al. Al 2011 a Annals of Neurology*) es pot arribar a diagnosticar, seqüenciant un reduït nombre de gens, la gran majoria dels casos de CMT. Recordem a més que la causa global més freqüent de CMT és la duplicació del fragment que conté la PMP22 (el diagnòstic de la qual requeriria una altra tècnica, la MLPA).

Per tant, cal preguntar-nos si resulta eficient realitzar directament un NGS en tots els pacients, amb la reconeguda dificultat d'interpretació que aquesta tècnica implica, sense abans realitzar un adequat abordatge clínic i electrofisiològic, la qual cosa ens podria orientar i reduir la llista de gens implicats, i amb això, facilitar el diagnòstic del pacient.

Conclusió

Els NGS aporten nou coneixement genètic i permeten realitzar el diagnòstic molecular d'un nombre major de pacients. Les malalties que més es poden beneficiar d'aquests mètodes són les malalties amb una alta heterogeneïtat genètica. No obstant això, CMT té unes característiques etiològiques que ens obliguen a haver de tractar-la com si fos una malaltia monogènica. En conseqüència, després d'un filtratge clínic i electrofisiològic realitzat per neuròlegs especialistes en neuropatia hereditària, i seguit dels estudis genètics clàssics "gen a gen" segons diagrames diagnòstics relativament senzills i ja publicats; únicament un petit percentatge de pacients que s'escapen del diagnòstic, seria el que es beneficiaria dels NGS.

FIGURES

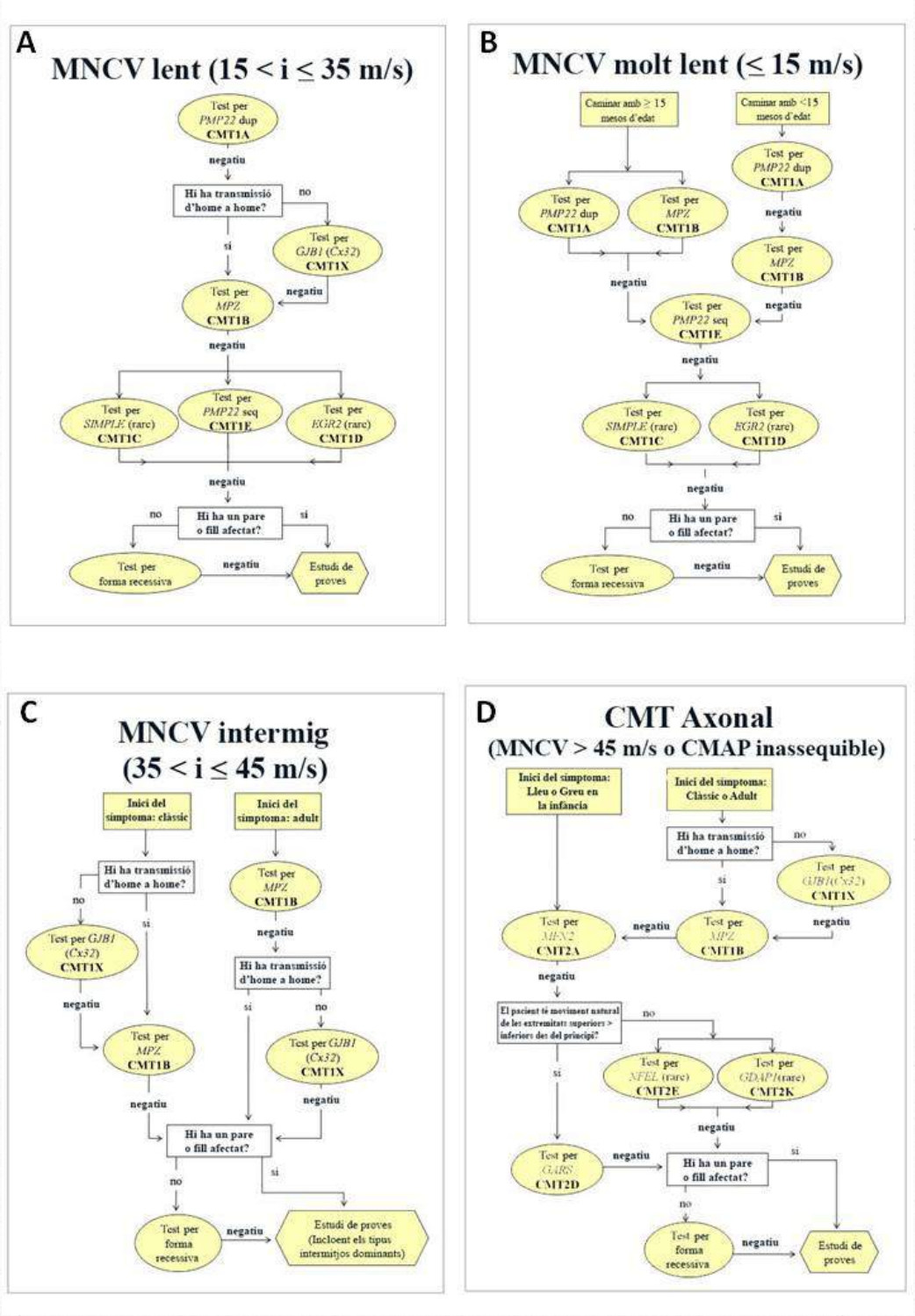


Figura 1

A. Diagrama de flux per diagnosticar genèticament CMT en pacients amb VCN d'extremitat superior lenta. Dup: duplicació; Seq: Seqüenciació.

B. Diagrama de flux per diagnosticar genèticament CMT en pacients amb VCN de extremitat superior extremadament lenta. Dup 5 duplicació; Secuenciació Seq 5.

C. Diagrama de flux per diagnosticar genèticament CMT en pacients amb VCN extremitat mitjana.

D. Diagrama de flux per al diagnòstic genètic de CMT en pacients amb VCN axonals. En la majoria dels casos, les VCN a les extremitats superiors són> 45 m/s. No obstant això, en casos greus aquests potencials poden estar absents. En aquests casos, és important provar els nervis proximals per assegurar que el pacient no tingui una neuropatia desmielinitzant greu que pugui imitar la CMT axonal.

*Modificat a partir de Saporta et al. 2011

BIBLIOGRAFIA

(1) Berciano J, Sevilla T, Casasnovas C, Sivera R, Vílchez JJ, Infante J, Ramón C, Pelayo-Negro AL, Illa I; Programa 3 (Enfermedades Neuromusculares) del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) del Instituto de Salud Carlos III. [Guidelines for molecular diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. Neurologia. 2012 Apr;27(3):169-78

(2) Sikkema-Raddatz B, Johansson LF, de Boer EN, Almomani R, Boven LG, van den Berg MP, et al. Targeted Next-Generation Sequencing can Replace Sanger Sequencing in Clinical Diagnostics. Hum Mutat. 2013;34(7):1035-42

(3) Lupo V, García-García F, Sancho P, Tello C, García-Romero M, Villarreal L, Alberti A, Sivera R, Dopazo J, Pascual-Pascual SI, Márquez-Infante C, Casasnovas C, Sevilla T, Espinós C. Assessment of Targeted Next-Generation Sequencing as a Tool for the Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth Disease and Hereditary Motor Neuropathy. J Mol Diagn. 2016 Mar;18(2):225-34

(4) Rehm H. Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, Berg JS, Brown KK, Deignan JL, et al.; Working Group of the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Commitee. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. Genet Med. 2013;15(9):733-47

(5) Xue Y, Ankala A, Wilcox WR, Hegde MR. Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing. Genet Med. 2015 Jun;17(6):444-51

(6) Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, Feely SM, Siskind CE, Shy ME Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. Ann Neurol. 2011 Jan;69(1):22-33

(7) Sivera R, Sevilla T, Vílchez JJ, Martínez-Rubio D, Chumillas MJ, Vázquez JF, Muelas N, Bataller L, Millán JM, Palau F, Espinós C. Charcot-Marie-Tooth disease: genetic and clinical spectrum in a Spanish clinical series. Neurology. 2013 Oct 29;81(18):1617-25

(8) DiVincenzo C, Elzinga CD, Medeiros AC, Karbassi I, Jones JR, Evans MC, Braastad CD, Bishop CM, Jaremko M, Wang Z, Liaquat K, Hoffman CA, York MD, Batish SD, Lupski JR, Higgins The allelic spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease in over 17,000 individuals with neuropathy. JJ1Mol Genet Genomic Med. 2014 Nov;2(6):522-9

(9) Rudnik-Schöneborn S, Tölle D, Senderek J, Eggermann K, Elbracht M1, Kornak U, von der Hagen M, Kirschner J, Leube B, Müller-Felber W7,Schara U, von Au K, Wieczorek D, Bußmann C, Zerres K. Diagnostic algorithms in Charcot-Marie-Tooth neuropathies: experiences from a German genetic laboratory on the basis of 1206 index patients. Clin Genet. 2016 Jan;89(1):34-43

(10) Gullapalli RR, Desai KV, Santana-Santos L, Kant JA, Becich MJ. Next generation sequencing in clinical medicine: Challenges and lessons for pathology and biomedical informatics. J Pathol Inform, 2012;3:40

(11) Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015 May;17(5):405-24

Comentari sobre...

A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine

Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. N Engl J Med 2017; 377: 2123–32.

Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine

Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. N Engl J Med 2017; 377: 2113–22.

Dra. Marta Torres-Ferrús
Servei de Neurologia
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona

El passat més de novembre, es publicaren en la prestigiosa revista *The New England Journal of Medicine* els primers resultats dels estudis fase 3 per al tractament preventiu de la migranya mitjançant anticossos monoclonals contra el pèptid relacionat amb el gen de la calcitonina (CGRP).

En una edició prèvia del butlletí (1), es revisa el paper del CGRP en la fisiopatologia de la migranya així com els potencials efectes terapèutics del seu bloqueig, tant amb antagonistes del receptor del CGRP per al tractament agut de les crisis com, amb anticossos monoclonals contra el CGRP per al tractament preventiu.

En aquesta edició considerem molt rellevant comentar els resultats d'eficàcia i seguretat que s'han publicat recentment per al tractament preventiu de la migranya episòdica (Erenumab) i crònica (Fremanezumab). Cal comentar que dos anticossos més, Galcanezumab i Eptinezumab també han comunicat resultats positius pendents de publicació en el moment en el qual s'ha escrit aquest article.

Erenumab és un anticòs monolconal totalment humanitzat que inhibeix el receptor del CGRP. L'article (2) presenta els resultats d'eficàcia i seguretat de l'estudi STRIVE (NCT02456740), estudi fase 3 randomitzat, doble-cec i controlat amb placebo d'Erenumab en dues dosis per pacients amb migranya episòdica.

Es van incloure 955 pacients adults, amb diagnòstic de migranya amb aura o sense i amb una freqüència de migranya d'entre 4 i 14 dies de migranya al mes. En quedaven exclosos aquells pacients que no havien presentat resposta terapèutica a més de dos tractaments preventius previs (sense tenir en compte els que havien presentat falta de resposta per mala tolerància dels fàrmacs). Tot i que inicialment els pacients no podien trobar-se en tractament amb altres fàrmacs preventius per la migranya, una esmena al protocol posterior va permetre la inclusió de pacients amb una dosi estable, almenys en els últims 2 mesos, d'un fàrmac preventiu. Després d'una fase basal de 4 setmanes en la que els participants registraven informació diària sobre cefalea en un dispositiu electrònic, els pacients eren aleatoritzats 1:1:1 per rebre 70mg, 140mg d'Erenumab o placebo durant 24 setmanes. En la fase de tractament actiu, els pacients s'aleatoritzaven a 70mg o 140mg d'Erenumab durant 28 setmanes i, posteriorment, es realitzava un seguiment de seguretat de 12 setmanes.

Durant la fase basal, els participants en l'estudi van presentar una mitja de 8.3 dies de migranya al més. Els mesos 4-6 de la fase doble-cec, la mitjana de dies de migranya al mes es va reduir en 3,2 dies per al grup de 70mg i 3,7 dies per al grup de 140mg comparat en 1,8 dies per al grup placebo (objectiu principal; $p<0,001$ per cada dosi respecte a placebo), i el 43% i 50% dels pacients van assolir una reducció de més del 50% en la mitjana de dies de migranya al mes per a 70mg i 140mg respectivament, comparat amb el 26% en el grup placebo ($p<0,001$ per cada dosi respecte a placebo). A més, també demostra reduccions significatives en consum de medicació aguda específica (1,1 i 1,6 dies al mes per Erenumab 70/140mg comparat amb 0,2 dies al mes per placebo $p<0,001$) i en les escales de discapacitat funcional.

La freqüència i gravetat d'esdeveniments adversos va ser similar entre els grups d'Erenumab i el grup placebo, sent la naso-faringitis i les infeccions del tracte respiratori alt les més freqüents. Aproximadament un 2% dels pacients van presentar efectes adversos greus.

Fremanezumab és un anticòs monoclonal humanitzat que inhibeix el CGRP lliure. L'article (3) presenta els resultats d'eficàcia i seguretat de l'estudi HALO (NCT02621931), estudi fase 3 randomitzat, doble-cec i controlat amb placebo de Fremanezumab en dos règims de dosis per

pacients amb migranya crònica.

Es van incloure 1130 pacients que havien de demostrar en el mes previ a la randomització 15 o més dies de cefalea al mes, com a mínim 8 d'aquests amb criteris per a migranya amb aura o sense (ICHD-3 beta). Es permetia la inclusió de pacients en dosis estables d'un fàrmac preventiu, excepte per toxina botulínica. La falta de resposta terapèutica a dos o més grups de preventius i l'abús d'opioides o barbitúrics, però no d'altres analgèsics, eren criteris d'exclusió. Durant un període basal de 28 dies, aquells que complien criteris per migranya crònica segons diari electrònic eren aleatoritzats 1:1:1 per a règim de Fremanezumab trimestral (675mg-placebo-placebo/mes), Fremanezumab mensual (675mg-225mg-225mg/mes) o placebo.

Durant el període basal, la mitjana de dies de cefalea al mes va ser de 13,2, 12,8 i 13,3 per cada grup. Es va assolir l'objectiu primari, que era la reducció significativa en el nombre de dies al mes de cefalea respecte al període basal; que va ser de 4,3 dies per Fremanezumab trimestral, 4,6 dies per Fremanezumab mensual i 2,5 dies per al grup placebo ($p<0,001$ per cada comparació respecte a placebo). A més, significativament més pacients que van rebre Fremanezumab van presentar una reducció de més del 50% dels dies cefalea al mes (38% dels que van rebre règim trimestral, 41% dels de règim mensual comparat amb 18% dels que van rebre placebo; $p<0,001$) i una major reducció dels dies de medicació aguda específica mensual (3,7 dies en rebre règim trimestral, 4,2 dies en règim mensual comparat amb 1,9 dies en el grup placebo; $p<0,001$) i per impacte mesurada amb escala HIT-6 ($p<0,001$).

La freqüència i gravetat d'esdeveniments adversos va ser similar entre els grups de Fremanezumab i el grup placebo, sent les reaccions locals a la injecció i la naso-faringitis o infeccions del tracte respiratori alt les més freqüents. Un 1-2% dels pacients van presentar efectes adversos greus i es va comunicar una mort atribuïda a MPOC. Respecte a la seguretat hepàtica, es van registrar elevacions transitòries de transaminases en 3 pacients del grup placebo i 5 tractats amb Fremanezumab.

Per tant, els resultats presentats recolzen l'ús dels **anticossos monoclonals contra el CGRP** per al tractament preventiu de la migranya.

Si discutim els resultats, és cert que en números absoluts, les reduccions en freqüència poden semblar discretes. Tot i això, els resultats d'eficàcia dels anticossos monoclonals són comparables als resultats dels estudis per altres preventius com topiramat o propranolol en migranya episòdica (4) i, és cert que a dia d'avui, lleugerament inferiors als resultats de topiramat o toxina botulínica per a migranya crònica (5, 6). D'altra banda, cal tenir en compte la gran potència de l'efecte placebo en els assajos clínics publicats en migranya, que pot arribar a ser del 56% (7). Aquest fet fa estreta la diferència entre placebo i el fàrmac actiu.

Una clara avantatge dels anticossos respecte als preventius actuals podria ser la tolerància. La seguretat dels anticossos monoclonals depèn, en gran mesura, de la seva diana terapèutica. Tot i que el CGRP es troba present en altres sistemes, els resultats d'aquests estudis semblen tranquil·litzadors respecte a la seva seguretat cardiovascular o hepàtica.

A dia d'avui, queden importants incògnites pendents de resoldre: l'eficàcia i tolerància en la pràctica clínica habitual, la possibilitat de combinació amb altres preventius o el preu, que seran determinants en l'èxit o fracàs d'aquests tractaments. Caldrà doncs, esperar a veure'n els resultats fora dels assajos, ja que, si bé algunes característiques no els faran indicats per a qualsevol pacient amb migranya, no tenim cap dubte que són una clara opció terapèutica per aquells pacients altament discapacitats per la migranya i que no han respost o han tolerat malament els preventius actuals.

Com a reflexió final, a diferència dels tractaments actuals, aquests fàrmacs han estat dissenyats específicament per al tractament de la migranya. Per tant, més enllà del fet de disposar d'una eina terapèutica més, esperem que aquests resultats donin pas a un enfocament terapèutic cada vegada més específic i efectiu per als pacients amb migranya, i al desenvolupament i augment de l'interès per part del món mèdic envers aquests pacients i aquesta patologia.

BIBLIOGRAFIA

(1) Fabregat, N. Comentari sobre Anti-CGRP Monoclonal Antibodies: the next era of migraine prevention. Neurologia Catalana. 2017 (34): 8-10

(2) Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. N Engl J Med. 2017;377(22):2123–32

(3) Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. N Engl J Med. 2017;377(22):2113–22

(4) Diener H, Láinez MJA, Wang S, et al. Topiramate in migraine prophylaxis with propranolol as an active control. J Neurol (2004) 251 : 943–950

(5) Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2007;47:170-180

BIBLIOGRAFIA

(6) Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. 2010;30(7):804–14

(7) Meissner K, Fässler M, Rücker G, et al. Differential Effectiveness of Placebo Treatments A Systematic Review of Migraine Prophylaxis. JAMA Internal Medicine2013;173(21):1941–51

Comentari sobre...

Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to AD

Honig LS, Vellas B, Woodward M, Boada M, Bullock R, Borrie M, et al. N Engl J Med 2018; 378: 321-330.

Dra. Carla Abdelnour
Unitat de Diagnòstic i Centre d'Investigació
Fundació ACE, Barcelona Treatment & Research Center
Institut Català de Neurosciències Aplicades
Barcelona

En l'actualitat el tractament farmacològic aprovat per la malaltia d'Alzheimer consisteix en fàrmacs inhibidors de l'enzim acetilcolinesterasa (IACES): Donepezil, Galantamina i Rivastigmina; i un antagonista del receptor de l'N-metil-D-asparato (NMDA): Memantina. Aquests fàrmacs tenen efecte sobre la cognició i ajuden a tractar les alteracions conductuals i els símptomes neuropsiquiàtrics dels pacients amb demència, sense aturar o retardar significativament el deteriorament cognitiu o funcional. Per això i pel mal pronòstic de la malaltia d'Alzheimer, hi ha nombrosos compostos sota investigació clínica, basats en la hipòtesi patogènica coneguda com "cascada amiloide"; segons la qual una sobreproducció o manca d'eliminació del pèptid amiloide (Aß), desencadena la formació d'oligòmers, fibril·les i plaques neurítiques d'Aß (1).

Una de les estratègies terapèutiques basades en la hipòtesi amiloide és la immunització passiva, que consisteix en l'administració d'anticossos per generar una resposta immune contra Aß. Hi ha dos tipus d'anticossos: els monoclonals, dissenyats contra diferents formes del pèptid Aß; i els policlonals o immunoglobulines intravenoses, que s'obtenen del plasma de donants de sang sans.

En aquest article comentarem els resultats d'un assaig clínic amb Solanezumab, un anticòs monoclonal humanitzat amb escassa permeabilitat a la barrera hematoencefàlica, que uneix les formes monomèriques de la proteïna Aß, ajudant a la seva eliminació abans de la formació de fibril·les possiblement tòxiques.

Solanezumab ha estat provat en pacients diagnosticats de malaltia d'Alzheimer en fase lleu-moderada en dos assajos fase III: EXPEDITION1 i EXPEDITION2, no havent observat millora significativa en el deteriorament cognitiu o funcional. No obstant això, en una anàlisi secundària es va trobar que els pacients en fase lleu tractats amb Solanezumab, tenien aproximadament 34% menys deteriorament cognitiu i 18% menys deteriorament funcional que els pacients que van rebre placebo (2,3). A més, aquest anticòs monoclonal està sent investigat en individus amb malaltia d'Alzheimer preclínica en l'estudi Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer 's disease -A4- i en els portadors de les mutacions autosòmiques dominants causants de la malaltia d'Alzheimer que participen Dominantly inherited Alzheimer Network Trials Unit -DIAN TEU (4).

Les observacions de EXPEDITION1 i EXPEDITION2 van servir per dissenyar l'estudi EXPEDITION3. Aquest assaig clínic fase III doble cec controlat amb placebo, va ser realitzat amb pacients diagnosticats de malaltia d'Alzheimer probable en fase lleu -segons el National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Assotiation- que tinguessin 1 dels següents biomarcadors positiu: PET de florbetapir o Aß42 en LCR; a diferència d'EXPEDITION1 i EXPEDITION2 on no es van emprar biomarcadors com a criteri d'inclusió. Es van incloure pacients amb edat compresa entre 55-90 anys i MMSE entre 20-26 punts. L'objectiu principal d'eficàcia d'aquest estudi va ser el canvi en la subescala cognitiva de 14 ítems de l'Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog14) després de 80 setmanes de tractament amb Solanezumab 400 mg cada 4 setmanes. Com a objectius secundaris es van establir el MMSE, l'Alzheimer Disease Cooperative Study (ADCS) Activities for Daily Living Inventory (ADCS-ADL), el ADSC subescala instrumental (ADCS-iADL), el Clinical Dementia Rating Scale suma de caixes (CDR-SB) , el Functional Activities Questionnaire (FAQ) i el Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS).

Entre 2013 i 2016, 4101 subjectes van realitzar la fase de screening a 210 centres ubicats en 11 països. D'aquests, 2129 pacients van ser randomitzats i 1822 van finalitzar l'estudi.

No es van trobar diferències significatives pel que fa a edat, sexe, raça, nivell educatiu o portadors del genotip APOE4, entre els grups tractament i placebo.

En quant a l'objectiu principal d'eficàcia de l'estudi, no es van trobar diferències significatives en el ADAS-Cog14 després de 80 setmanes entre els grups tractament i control, a causa d'això els objectius secundaris es reporten de manera descriptiva sense proves de significació estadística, observant empitjorament totes les variables cognitives i funcionals en els dos grups: MMSE, ADCS-iADL, ADCS-ADL, iADRS, FAQ i CDR-SB.

Els autors comenten diverses raons per les quals no s'han assolits els objectius previstos en l'assaig. Primer, és possible que l'eliminació perifèrica de Aß soluble, no sigui suficient per disminuir la càrrega d'amiloide cerebral, que es creu desencadena una sèrie de mecanismes fisiopatològics que comporten a la neurodegeneració i el conseqüent deteriorament cognitiu. Segon, pel fet que Solanezumab té una escassa penetració a través de la barrera hematoencefàlica, és probable que la baixa concentració del fàrmac a nivell del sistema nerviós central, no aconsegueixi neutralitzar el Aß intersticial i reduir la càrrega d'amiloide fibril·lar. Això podria explicar per què no es va observar disminució de la càrrega amiloide mesura per PET de florbetapir, així com la baixa incidència d'anormalitats d'imatges associades a amiloide (Arias) trobades en aquest assaig. Tercer, pot ser que els pacients amb malaltia d'Alzheimer en fase de demència lleu, presentin una sèrie de canvis patològics que no són susceptibles a aquest tractament, tenint en compte dades d'estudis en models animals que suggereixen que arribat un punt, la malaltia es autopropaga i per això no es pot aturar. Aquesta raó ha fet que molts assajos clínics s'estiguin realitzant actualment en pacients amb malaltia d'Alzheimer prodròmica i preclínica, ja que es creu que la fase de demència és un estadi avançat de la malaltia, en la qual els fàrmacs en experimentació tenen escassa eficàcia. Com a quarta i última explicació, els autors comenten que Solanezumab ha estat elaborat en base a la hipòtesi amiloide, i que la seva falta d'eficàcia pot ser perquè la causa de la malaltia no estigui relacionada amb la sobreproducció o manca d'eliminació de Aß. De fet, una de les hipòtesis és que Aß pot servir com un desencadenant de la cascada patogènica que promou la disseminació dels cabdells neurofibril·lars que es formen per la hiperfosforilació de la proteïna tau i que comporta a la degeneració neuronal (5), que es associa millor al deteriorament cognitiu que la càrrega de Aß (6). Això explicaria perquè no només Solanezumab, sinó també altres fàrmacs dirigits contra Aß (anticossos monoclonals, vacunes, inhibidors de la ß-secretasa, entre d'altres) no han demostrat eficàcia (7).

Des del punt de vista de seguretat, en aquest assaig no es van trobar diferències significatives en els efectes adversos severs entre els grups placebo i tractament. Quatre categories d'efectes adversos van ser més freqüents en el grup de tractament: dèficit de vitamina D, congestió nasal, osteoartritis i disuaria; i 2 en el grup placebo: inestabilitat per caminar i somnolència.

En conclusió, l'assaig fase III realitzat amb Solanezumab, un anticòs monoclonal la diana és la Aß soluble, no ha demostrat eficàcia en disminuir el deteriorament cognitiu mesurat per ADAS-Cog14, en pacients amb demència lleu per malaltia d'Alzheimer. Els resultats d'aquest i altres estudis d'investigació en el tractament de la malaltia d'Alzheimer, ressalten la importància d'abordar la complexitat d'aquesta patologia des d'una perspectiva multifactorial, que requerirà la combinació de diverses estratègies terapèutiques.

BIBLIOGRAFIA

(1) Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science 2002;297(5580):353–6

(2) Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2014;370(4):311–21

(3) Karran E, Hardy J. A critique of the drug discovery and phase 3 clinical programs targeting the amyloid hypothesis for Alzheimer disease. Ann Neurol 2014;76(2):185–205

(4) Wisniewski T, Goñi F. Immunotherapeutic approaches for Alzheimer's disease. Neuron. 2015;85(6):1162–76

(5) Musiek ES, Holtzman DM. Three Dimensions of the Amyloid Hypothesis: Time, Space, and "Wingmen". Nat Neurosci 2015;18(6):800–6

(6) Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C, Braak H, Cairns NJ, et al. Correlation of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes With Cognitive Status: A Review of the Literature. J Neuropathol Exp Neurol 2012;71(5):362–81

(7) Jia Q, Deng Y, Qing H. Potential Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease Targeting or Beyond Beta-Amyloid: Insights from Clinical Trials. 2014; 2014:837157

Comentari sobre...

Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study

Whelan DC, Altmann A, Botía JA, Jahanshad N, Hibar DP, Absil J, et al. Brain 2018; 141: 391-408.

Dr. Àlex Quílez
Servei de Neurologia
Hospital Universitari Arnau de Vilanova
Lleida

L'epilèpsia és un desordre a la xarxa neuronal que produeix alteracions estructurals més enllà del focus epilèptic. L'esclerosi de l'hipocamp és el substrat més freqüent de l'epilèpsia temporal mesial, però també es poden observar alteracions extrahipocampals, particularment a tàlem i neocòrtex. Així mateix, també s'han reportat alteracions corticals a les epilèpsies generalitzades idiopàtiques i en síndromes infantils (1).

Actualment no disposem de grans estudis transversals que analitzin neuroimatge, histologia cerebral i biomarcadors en les epilèpsies. Hi ha dades inconsistents en estudis de ressonància (RM) fruit de la variabilitat de síndromes epilèptiques i la seva classificació; de la petita mida de les mostres que limita el poder de detecció de diferències subtils; i de la variabilitat en l'adquisició i processament d'imatges. L'Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis (ENIGMA) és una iniciativa global que combina grans mostres amb un processament d'imatge coordinat i integrant dades genòmiques. Previs estudis ENIGMA han identificat variants genètiques associades a variacions estructurals cerebrals en diferents patologies com l'esquizofrènia, la depressió, el trastorn obsessiu compulsiu i el trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat. Així doncs, grups investigadors de 14 països han format l'Epilepsy Working Group of ENIGMA i publiquen els seus resultats en aquest article (2,3).

Un total de 2149 pacients amb epilèpsia i 1727 controls van ser analitzats. Els pacients es van classificar sindròmicament en quatre grups:

1. Epilèpsia mesial del lòbul temporal (MTLE) amb esclerosis d'hipocamp esquerre;
2. MTLE amb esclerosis d'hipocamp dret;
3. Epilèpsies generalitzades idiopàtiques (EGI); i
4. Tota la resta d'epilèpsies.

En aquest últim grup s'inclouen aquells amb MTLE sense lesió, epilèpsies occipitals, frontals, parietals, focals no especificades i altres síndromes inclassificables. S'exclouen pacients amb malalties progressives (p. ex. Encefalitis de Rasmussen), malformacions del desenvolupament cortical, tumors o amb neurocirurgia prèvia (4).

Les imatges de RM es van recollir a cadascú dels 24 centres participants i es van analitzar amb el software FreeSurfer 5.3.0. Es van extreure dades volumètriques de l'amígdala, caudat, nucli accumbens, nucli pàl·lid, putamen, tàlem, hipocamps i ventricles laterals. El gruix cortical es va mesurar en 34 regions per cada hemisferi.

Comparat amb els controls, el conjunt de totes les epilèpsies mostrava disminució de volums en totes les estructures subcorticals analitzades. Així mateix, s'apreciava un aprimament cortical en 7 regions de cada hemisferi. El grup de MTLE mostrava alteracions extrahipocampals amb afectació del tàlem i el caudat ipsilaterals, així com aprimament cortical amb diferent patró en funció de la lateralitat. En les MTLE amb esclerosis d'hipocamp dret s'afectaven 6 regions corticals: gir paracental dret i esquerra, gir precentral dret i esquerra, gir temporal transvers esquerra i pars opercularis dreta. En les MTLE amb esclerosis d'hipocamp esquerre s'afectaven 15 regions corticals: gir paracental dret i esquerra, gir precentral dret i esquerra, precuneus dret i esquerra, gir superior frontal superior dret i esquerra, gir frontal mig dret i esquerra, pars triangularis dreta, còrtex temporopolar esquerra, gir parahipocampal esquerra, gir entorrinal esquerra i gir fusiforme esquerra. Les EGI, grup tradicionalment associat a RM normal, van mostrar aprimament del gir precentral dret i esquerra (5). En el grup de la resta d'epilèpsies es van trobar diferències en el gruix cortical de 6 regions de forma bilateral: gir precentral, gir paracentral, gir frontal caudal mig, gir parietal superior, gir frontal superior i precuneus.

Una anàlisi secundari va permetre trobar associacions entre la durada de l'epilèpsia i els volums de diferents regions. Així el temps d'evolució de l'epilèpsia es relacionava inversament amb el volum i gruix de diferents regions (6).

Totes aquestes dades permeten demostrar que existeix un patró neuroanatòmic comú a la malaltia epilèptica i reforça l'estudi d'aquesta com a un fenomen de xarxa. No obstant això, les diferències observades són petites i no permeten de moment una aplicació clínica. El fet que els resultats siguin d'un estudi transversal no ens permet distingir entre les conseqüències d'un dany agut previ o

una anomalia progressiva. Tampoc entre les interaccions de factors com la medicació antiepilèptica, tipus de crisis o dominància del llenguatge. Serien necessaris estudis longitudinals amb epilèpsies d'inici recent per tal d'aclarir aquestes qüestions.

La replicació de les dades de neuroimatge d'aquest estudi, complementades amb altres modalitats d'imatge avançada i dades genòmiques a gran escala, ens ajudaran a dilucidar com aquestes anomalies estructurals es relacionen amb el procés de la malaltia epilèptica.

BIBLIOGRAFIA

(1) Bernhardt BC. Network analysis for a network disorder: The emerging role of graph theory in the study of epilepsy. Epilepsy Behav 2015;50:162-70

(2) Bearden CE. Emerging global initiatives in neurogenetics: the Enhancing Neuroimaging Genetics Through Meta-Analysis (ENIGMA) Consortium. Neuron 2017; 94: 232–6

(3) International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genetic determinants of common epilepsies: a meta-analysis of genome-wide association studies. Lancet Neurol 2014; 13:893–903

(4) Scheffer IE. ILAE Classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 2017;58: 512–21

(5) Betting LE. MRI reveals structural abnormalities in patients with idiopathic generalized epilepsy. Neurology 2006; 67:848–52

(6) Caciagli L. A meta-analysis on progressive atrophy in intractable temporal lobe epilepsy: time is brain? Neurology 2017; 89: 506–16

Comentari sobre...

Efficacy and safety of extracranial vein angioplasty in multiple sclerosis: A randomized clinical trial

Zamboni P, Tesio L, Galimberti S, Massacesi L, Salvi F, D'Alessandro R, et al.; Brave Dreams Research Group. JAMA Neurol 2018; 75: 35-43.

Dr. José Vicente Hervás García
Adjunt de Neurologia
Hospital Universitari Arnau de Vilanova
Lleida

L'Esclerosi Múltiple (EM) és una malaltia crònica, desmielinitzant i autoimmune del sistema nerviós central. La seva etiologia segueix sent desconeguda. Es creu que l'exposició a factors ambientals (dèficit de vitamina D, tabac, determinants vírics...) en individus genèticament predisposats, desencadenaria una activació de cèl·lules immunes autoreactives en pèptids de la mielina, produint inflamació, desmielinització i dany axonal.

La insuficiència venosa cerebroespinal crònica (CCSVI per les sigles en anglès) ha estat descrita per Paolo Zamboni i col·laboradors com una potencial causa d'EM (hipòtesi venosa) (1). La CCSVI és una alteració de les venes cervicals o cerebrals provocada per múltiples estenosi (principalment a la vena jugular i àzigs), que dificultaria el drenatge venós cerebral. Hi treballs que relacionen la CCSVI amb l'EM i no amb altres alteracions autoinmunes (2).

Segons la "hipòtesi venosa", el dèficit de drenatge venós, produiria un augment de pressió intracranial causant dany endotelial i trencament de la barrera hematoencefàlica, amb extravasació d'eritròcits a nivell perivenular. La degradació eritrocitària produiria dipòsits de ferro que desencadenaria inflamació crònica i activació del sistema immune amb formació de les típiques plaques de desmielinització perivenular de l'EM.

En relació amb aquesta hipòtesi, l'any 2009, Paolo Zamboni va publicar un estudi no randomitzat de 65 pacients amb EM i CCSVI als quals se li realitzava angioplàstia venosa (Liberation Treatment) (1). La CCSVI va ser comprovada mitjançant ecodoppler color transcranial i extracranial. El tractament de pacients amb EM i CCSVI mitjançant angioplàstia va aconseguir la disminució de pressions en el sistema venós. A més, a nivell neurològic, després del tractament, es va mostrar una millora dels pacients en l'escala MSFC (que valora capacitat de marxa, cognitiva i destresa manual) així com un major percentatge de pacients lliures de brots i un menor percentatge de lesions captadors de gadolini. No es van produir alarmes de seguretat.
No obstant això, des de la seva publicació aquest tractament ha estat embolicat en la polèmica. Diverses han estat les crítiques rebudes a aquest procediment. En primer lloc, diversos estudis no van aconseguir reproduir les altes taxes de CCSVI descobertes per Zamboni en pacients amb EM; principalment, un estudi en 35 centres italians on es va estudiar a 1.874 pacients, va demostrar una prevalença molt baixa (3%) de CCSVI en EM (3); a més, altres tècniques com l'angio-RM venosa no va trobar una prevalença tan alta d'alteracions venoses i no va confirmar l'existència de CCSVI en pacients prèviament diagnosticats mitjançant ultrasons. En segon lloc, l'angioplàstia venosa no és tan innòcua com el que es va considerar en l'estudi pivotal de Zamboni; s'han descrit efectes adversos greus com trombosi venosa cerebral o jugular, dissecció venosa, complicacions hemorràgiques, migració de l'stent... Finalment, un assaig clínic randomitzat doble-cec recent va demostrar que el tractament amb angioplàstia venosa, no va millorar els paràmetres hemodinàmics i no va presentar una millora en resultats clínics de l'EM, augmentant l'activitat radiològica i facilitant la manca d'adherència al tractament (4).

A causa de la controvèrsia sorgida, juntament a un possible efecte beneficiós del tractament reclamat pels mitjans de comunicació, metges i grups de defensa de pacients, Zamboni i col·laboradors, han publicat recentment un assaig clínic randomitzat i doble-cec sobre l'eficàcia i seguretat del tractament mitjançant angioplàstia venosa en pacients amb Esclerosi Múltiple (5). En aquest assaig clínic es va randomitzar a pacients amb EM a rebre angioplàstia venosa o bé a realitzar venografia sense angioplàstia (2:1). Dels 177 pacients inclosos, 47 (26.6%) no van tenir CCSVI demostrat per eco-doppler i van ser eliminats de l'anàlisi. Es van establir dos objectius primaris 12 mesos després del tractament:

1. Escala clínica combinada on es van analitzar conjuntament mesures de deambulació, equilibri, destresa manual, agudesa visual i retenció urinària.
2. Nombre de lesions noves i percentatge de pacients lliures de lesions noves en RM cerebral (combinant lesions captadors de gadolini i lesions noves en T2).

Dels 115 pacients, 76 van rebre tractament amb angioplàstia i 39 només angiografia venosa. Dels pacients tractats amb angioplàstia, a només el 54% es va restablir el flux.

Pel que fa als resultats clínics i radiològics, no hi va haver diferències en quant a mesures en l'escala clínica combinada ni pel que fa a lesions en RM cerebral. Tampoc hi va haver diferències en les variables clíniques clàssics (EDSS i taxa anualitzada de brots). A més, a causa del baix reclutament, l'assaig no va poder aconseguir el nombre de pacients requerits per a una potència del 80% i no va analitzar el subgrup de pacients amb malaltia progressiva. No es van objectivar problemes de seguretat. Els autors van concloure que el tractament de pacients amb EM i CCSVI mitjançant angioplàstia venosa és segur però ineficaç i no pot ser recomanat per al tractament de pacients amb EM; a més, és innecessària la realització de més assaigs clínics per demostrar-ho.

Al meu entendre, el tractament mitjançant angioplàstia venosa no s'ha de recomanar com a tractament en l'EM. A més, s'ha de desaconsellar i informar els pacients sobre la seva falta d'eficàcia i sobre els potencials riscos, de vegades vitals, del procediment. Queda demostrat que la prevalença de CCSVI en pacients amb EM no és tan alta com s'havia informat en anteriors estudis, el que fa poc probable la insuficiència venosa cerebroespinal com a factor etiològic en l'EM.

BIBLIOGRAFIA

(1) Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. J Vasc Surg 2009;50(6):1348-1358

(2) Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. J Neur Neurosurg Psychiatry 2009:80:392-9

(3) Comi G, Battaglia MA, Bertolotto A, et al. Observational case-control study of the prevalence of chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: results from the CoSMo study. Mult Scler 2013;19:1508-1517

(4) Siddiqui A, Zivadinov HR, Benedict R, et al. Prospective randomized trial for venous angioplasty in MS. Neurology 2014;83:441-9

(5) Zamboni P, Teslo L, Galimberti S, et al. Efficacy and Safety of Extracranial Vein Angioplasty in Multiple Sclerosis. JAMA Neurol 2018;75(1):35-43

Comentari sobre...

Progression of tremor in early stages of Parkinson's disease: A clinical and neuroimaging study

Pasquini J, Ceravolo R, Qamhawi Z, Lee JY, Deuschl G, Brooks DJ, et al. Brain 2018; doi: 10.1093/brain/awx376.

Dra. Asunción Ávila
Servei de Neurologia
Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi
Hospital General de l'Hospitalet de Llobregat
Consorci Sanitari Integral

La prevalença i fisiopatologia del tremolor en estadis inicials de la malaltia de Parkinson (MP) no està ben documentada. Amb aquesta finalitat, els autors realitzen un estudi clínic del tremolor en 378 pacients de la cohort PPMI (Parkinson's Progressive Markers Initiative) que puntuen en l'ítem tremolor en l'escala MDS-UPDRS i tenen valoració basal i als 2 anys de seguiment. D'aquests, seleccionen 173 pacients que disposen de 123I-FP-CIT SPECT per correlacionar tremolor amb una ràtio de captació rafe/putamen que representa l'afectació serotoninèrgica de nucli del rafe comparada amb la dopaminèrgica putaminal: ràtios baixes indiquen disfunció predominant del rafe respecte al putamen i a la inversa.

1) Prevalença del tremolor de repòs, postural i cinètic en pacients amb MP inicial. En situació basal la majoria dels pacients (87,6%) presenten tremolor, sent en la majoria d'ells (79,3%) tremolor de repòs, aïllat o associat a un altre tipus. Afecta extremitats superiors en el 68,4% de casos i a extremitats inferiors només en el 6,1%. És interessant destacar que un 20,7% dels pacients amb MP inicial no presenten el típic tremolor de repòs sinó només tremolor postural i/o cinètic.

2) Progressió clínica del tremolor. Al cap de 2 anys de seguiment, el tremolor afecta el 84,1% dels pacients, la majoria d'aquests (67,9%) en forma de tremolor de repòs, aïllat o associat, mentre que el 18,6% tenen només tremolor postural i o cinètic. Aquesta lleu reducció de la prevalença de qualsevol tipus tremolor respecte a la situació basal, pot ser deguda a la variabilitat del tremolor al llarg del dia o a l'efecte d'algun tractament dopaminèrgic d'alliberament retardat, ja que la valoració en off es realitza a partir de les 6 hores de l'última dosi. A l'inici, només el 9,8% presenten tremolor bilateral, tot i que després de 2 anys de seguiment augmenta fins al 23,7%.

Els pacients amb tremolor postural i/o cinètic presenten rigidesa i bradicinèsia (fenotip mixt) més greu en comparació als que només tenen tremolor de repòs (fenotip tremòric), el que sembla estar relacionat amb una major pèrdua dopaminèrgica putaminal. D'altra banda, els pacients amb fenotip tremòric que en situació basal presenten puntuacions de tremolor significativament més altes que els pacients amb fenotip mixt, igualen puntuacions de tremolor al cap de 2 anys, a causa de l'estabilitat del fenotip tremòric i a l'empitjorament més gran del fenotip mixt.

3) Influència de la disfunció dopaminèrgica i serotoninèrgica sobre la severitat i progressió del tremolor de repòs mitjançant 123I-FP-CIT SPECT. La ràtio rafe/putamen està significativament associada a les puntuacions de tremolor en situació basal i als 2 anys de seguiment, de manera que ràtios rafe/putamen inferiors s'associen a puntuacions en tremolor superiors, i a l'inrevés. Majors puntuacions de tremolor semblen estar simultàniament associades a una hipocaptació al rafe i a una menor disfunció dopaminèrgica. Com ja havien demostrat estudis previs in vivo i post mortem, els pacients amb fenotip tremòric tenen menor afectació de neurones dopaminèrgiques en la substància negra comparada amb aquells amb fenotip rigidoacinètic, amb una manca de correlació entre la captació de transportador de dopamina putaminal i puntuacions de tremolor, de manera que la degeneració nigroestriatal, encara que necessària, no és suficient per generar tremolor.

4) Relació existent entre la disfunció dopaminèrgica i serotoninèrgica, i la resposta del tremolor de repòs al tractament dopaminèrgic. Pel que fa a la resposta del tremolor parkinsonià al tractament dopaminèrgic, encara que només es demostra en 38 pacients, hi ha una correlació significativa directa entre la ràtio rafe/putamen i el percentatge de millora de les puntuacions de tremolor de repòs al cap de 2 anys de seguiment. Això indica que els pacients amb ràtio superiors presenten una major afectació del sistema dopaminèrgic nigroestriatal en comparació amb el sistema serotoninèrgic i per tant responen millor al tractament dopaminèrgic. Al contrari, ràtios baixes suposen major afectació del nucli del rafe comparat amb putamen, de manera que el tremolor respondrà pitjor al tractament dopaminèrgic, i potser pugui beneficiar-se d'un altre tipus de tractament.

Queda clar doncs que en la fisiopatologia del tremolor de

la MP estan implicats circuits neuronals diferents dels implicats en la rigidesa i la bradicinèsia. Aquest treball contribueix a qüestionar el ja debatut paper de la dopamina en el tremolor, arran de les observacions clíniques prèvies sobre l'escassa resposta del tremolor parkinsonià al tractament dopaminèrgic. Seran necessaris més estudis sobre les bases neuronals de tremolor per poder obtenir tractaments efectius.

BIBLIOGRAFIA

(1) Helmich RC. The cerebral basis of parkinsonian tremor: A network perspective. Mov Disord 2018;33(2): 219-231

(2) Rossi C, Frosini D, Volterrani D, De Feo P, Unti E, Nicoletti V, Kiferle L, Bonuccelli U, Ceravolo R. Differences in nigro-striatal impairment in clinical variants of early Parkinson's disease: evidence from a FP-CIT SPECT study. Eur J Neurol. 2010;17(4):626-30

(3) Qamhawi Z, Towey D, Shah B, Pagano G, Seibyl J, Marek K, Borghammer P, Brooks DJ, Pavese N. Clinical correlates of raphe serotonergic dysfunction in early Parkinson's disease. Brain 2015;138(Pt 10):2964-73

Comentari sobre...

Optimal Timing of Anticoagulant Treatment After Intracerebral Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation

Pennlert J, Overholser R, Asplund K, Carlberg B, Van Rompaye B, Wiklund PG, Eriksson M. Stroke 2017; 48: 314-320.

Dr. Pol Camps-Renom
Unitat de Malalties Vasculars Cerebrals. Servei de Neurologia
Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau
Barcelona

L'hemorràgia intracerebral (HIC) representa el 15% dels ictus i s'associa a una elevada mortalitat, que globalment pot arribar al 40% al cap de 30 dies (1). Aquest risc augmenta en el context de l'ús d'anticoagulants, que s'associen a volums d'hemorràgia més grans i a un augment de la mortalitat de fins al 70% (2).

En la fase aguda de l'HIC, hi ha consens en el benefici de revertir l'efecte anticoagulant per tal d'evitar el creixement de l'hemorràgia. Això no obstant, la pregunta que inquieta a molts neuròlegs apareix una vegada estabilitzada l'HIC en pacients que tenen una font cardioembòlica d'alt risc com és la fibril·lació auricular (FA): cal reintroduir l'anticoagulació com a prevenció del cardioembolisme? Què pesa més, el risc de patir un ictus isquèmic o el risc de patir una altra HIC?

Desgraciadament aquesta controvèrsia és cada cop més freqüent en una població més envellida i amb l'ús cada vegada més estès dels fàrmacs anticoagulants. Les actuals guies internacionals de maneig de l'HIC, lluny d'oferir pautes d'actuació en aquests casos, ressalten la manca d'evidència sobre el tema (3). A l'espera de resultats d'assaigs clínics que abordin aquesta qüestió, cal fixar-se en els resultats d'estudis observacionals.

Recentment, dos estudis danesos que han avaluat l'impacte de l'inici o reintroducció de l'anticoagulació en pacients amb FA després d'una primera HIC, han observat un benefici a favor de l'anticoagulació en reduir la mortalitat durant el seguiment (4, 5). La publicació de Pennlert et al. aporta nova evidència sobre aquest tema.

Els autors presenten una cohort retrospectiva de 2662 pacients amb FA i una primera HIC, obtinguda de la revisió d'un registre nacional suec de casos consecutius d'ictus anomenat Riksstroke, similar al registre CICAT que tenim en l'àmbit català. A partir d'un altre registre nacional de dispensació ambulatòria de fàrmacs, observen el nombre de pacients als quals se'ls hi prescriu fàrmacs anticoagulants després de l'ingrés i avaluen el nombre d'episodis isquèmics i hemorràgics durant el seguiment així com la mortalitat.

Una primera observació interessant és el baix percentatge de prescripció de fàrmacs anticoagulants després de l'HIC que en aquest estudi representa el 8.9% del total de la mostra. Aquesta dada demostra un cop més la por generalitzada a anticoagular després d'una HIC. Però la informació més rellevant que aporta l'article són les corbes d'incidència acumulada dels pacients que han iniciat anticoagulació, els que han iniciat antiagregació i els que queden sense tractament antitrombòtic, i que es presenten estratificades per sexe i perfil de risc vascular (alt o baix segons CHADS-VASC). La principal troballa de l'estudi és que l'anticoagulació iniciada en els 4 mesos posteriors a l'HIC redueix de forma significativa el risc d'ictus isquèmic en els pacients amb FA de forma global en homes i dones i en pacients amb alt i baix risc vascular, sense un increment significatiu en el risc d'HIC durant el seguiment. L'estudi va més enllà i en analitzar les corbes d'incidència s'observa que l'anticoagulació iniciada entre la 7a i la 8a setmana després de l'HIC redueix de forma significativa la mortalitat de causa vascular en els pacients d'alt risc (diferència de risc del 11.6% en dones i 9.3% en homes).

Una observació secundària de l'estudi que resulta també interessant és que l'inici d'antiagregació en lloc d'anticoagulació en aquests pacients no només no s'associa amb una reducció del risc, sinó que s'observa un increment en el risc d'ictus i mortalitat de forma significativa durant la major part del seguiment. Cal anar amb compte a l'hora d'interpretar aquest resultat, ja que els investigadors desconeixen el perquè de la indicació d'antiagregants.

Malgrat la rellevància de les dades aportades per l'estudi, presenta algunes limitacions importants que cal tenir molt en compte a l'hora d'extrapolar resultats. En primer lloc, i potser la més important, és que el registre no diferencia entre HIC lobar i profunda i tampoc es coneix l'estudi diagnòstic que es va realitzar en cada pacient. L'HIC no és una patologia homogènia i en molts casos és multifactorial (6). És plausible pensar que el risc de recurrència, si iniciem anticoagulació, sigui diferent segons les causes que han intervingut. Tampoc es té informació radiològica rellevant

com la presència de microsagnats o el grau de malaltia de petit vas, variables que aporten un risc afegit de resagnat.

L'altra gran limitació de l'estudi és l'interval de temps en el qual es va reclutar la mostra (2005-2012), prèvia a la introducció dels anticoagulants directes. Per tant, són dades interpretables només per antagonistes de la vitamina K. Una tercera limitació és que el registre només recull recurrències a partir de la quarta setmana i per tant no es tenen dades sobre la seguretat i l'eficàcia de reiniciar l'anticoagulació durant el primer mes. Altres limitacions de l'estudi són inherents al disseny, ja que no es disposa d'informació sobre l'estat funcional dels pacients durant el seguiment o el grau de compliment terapèutic.

En conclusió, l'interval més adequat per iniciar l'anticoagulació en pacients amb FA i una primera HIC seria entre la 7a i la 8a setmana. En pacients amb alt risc vascular, l'anticoagulació després d'una HIC s'associaria no només a una reducció del risc d'ictus isquèmic durant el seguiment, sinó també a una reducció de la mortalitat. Les limitacions de l'estudi no permeten concloure si aquests resultats són vàlids per tots els subtipus d'HIC i caldrà esperar la publicació d'assaigs clínics que abordin el tema (7).

BIBLIOGRAFIA

(1) Van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, Van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2010; 9:167-762

(2) Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. Neurology. 2004; 63:1059 –1064

(3) Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al; European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Int J Stroke. 2014;9:840–855

(4) Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GY. Restarting anticoagulant treatment after intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality, and bleeding: a nationwide cohort study. Circulation. 2015;132:517–525

(5) Ottosen TP, Grijota M, Hansen ML, Brandes A, Damgaard D, Husted SE, et al. Use of antithrombotic therapy and long-term clinical outcome among patients surviving intracerebral hemorrhage. Stroke. 2016; 47:1837–1843

(6) Martí-Fàbregas J, Prats-Sánchez L, Martínez-Domeño A, Camps-Renom P, Marín R, Jiménez-Xarrié E, et al. The H-ATOMIC Criteria for the Etiologic Classification of Patients with Intracerebral Hemorrhage. PLoS One. 2016; 8;11(6):e0156992

(7) Van Nieuwenhuizen KM, Van der Worp HB, Algra A, Kappelle LJ, Rinkel GJ, van Gelder IC, et al; APACHE-AF Investigators. Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intraCerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation (APACHE-AF): study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2015;16:393

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

ESCLEROSI MÚLTIPLE I NEUROIMMUNOLOGIA

Lesion topographies in multiple sclerosis diagnosis: A reappraisal

Arrambide G, Tintore M, Auger C, Río J, Castilló J, Vidal-Jordana A, Galán I, Nos C, Comabella M, Mitjana R, Mulero P, de Barros A, Rodríguez-Acevedo B, Midaglia L, Sastre-Garriga J, Rovira A, Montalban X.

Neurology. 2017 Dec 5;89(23):2351-2356. doi: 10.1212/WNL.0000000000004715. Epub 2017 Nov 3

ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis

Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F.

Mult Scler. 2018 Jan 1:1352458517751049. doi: 10.1177/1352458517751049. [Epub ahead of print]

ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis

Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F.

Eur J Neurol. 2018 Feb;25(2):215-237. doi: 10.1111/ene.13536. Epub 2018 Jan 19

Deep grey matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis

Eshaghi A, Prados F, Brownlee W, Altmann DR, Tur C, Cardoso MJ, De Angelis F, van de Pavert SH, Cawley N, De Stefano N, Stromillo ML, Battaglini M, Ruggieri S, Gasperini C, Filippi M, Rocca MA, Rovira A, Sastre-Garriga J, Vrenken H, Leurs CE, Killestein J, Pirpamer L, Enzinger C, Ourselin S, Wheeler-Kingshott CAMG, Chard D, Thompson AJ, Alexander DC, Barkhof F, Ciccarelli O; MAGNIMS study group.

Ann Neurol. 2018 Jan 13. doi: 10.1002/ana.25145. [Epub ahead of print]

Assessing treatment outcomes in multiple sclerosis trials and in the clinical setting

Tur C, Moccia M, Barkhof F, Chataway J, Sastre-Garriga J, Thompson AJ, Ciccarelli O.

Nat Rev Neurol. 2018 Feb;14(2):75-93. doi: 10.1038/nrneurol.2017.171. Epub 2018 Jan 12. Review. PMID: 29326424

Cervical Cord Atrophy and Long-Term Disease Progression in Patients with Primary-Progressive Multiple Sclerosis

Aymerich FX, Auger C, Alonso J, Alberich M, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Montalban X, Rovira A.

AJNR Am J Neuroradiol. 2017 Dec 28. doi: 10.3174/ajnr.A5495. [Epub ahead of print]

[Rituximab: its efficacy, effectiveness and safety in the treatment of multiple sclerosis]

Midaglia L, Mora L, Mulero P, Sastre-Garriga J, Montalban X.

Rev Neurol. 2018 Jan 1;66(1):25-32. Review. Spanish

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

ESCLEROSI MÚLTIPLE I NEUROIMMUNOLOGIA

- **Effects of repeated long-term psychosocial stress and acute cannabinoid exposure on mouse corticostriatal circuitries: Implications for neuropsychiatric disorders**

  Tomas-Roig J, Piscitelli F, Gil V, Quintana E, Ramió-Torrentà LL, Del Río JA, Moore TP, Agbemenyah H, Salinas G, Pommerenke C, Lorenzen S, Beißbarth T, Hoyer-Fender S, Di Marzo V, Havemann-Reinecke U.

  CNS Neurosci Ther. 2018 Jan 31. doi: 10.1111/cns.12810. [Epub ahead of print]

- **Multiple sclerosis risk perception and acceptance for Brazilian patients**

  Bichuetti DB, Franco CA, Elias I, Mendonça ACR, Carvalho LFD, Diniz DS, Tur C, Tintoré M, Oliveira EML.

  Arq Neuropsiquiatr. 2018 Jan;76(1):6-12. doi: 10.1590/0004-282X20170167

- **Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study**

  Filippi M, Preziosa P, Meani A, Ciccarelli O, Mesaros S, Rovira A, Frederiksen J, Enzinger C, Barkhof F, Gasperini C, Brownlee W, Drulovic J, Montalban X, Cramer SP, Pichler A, Hagens M, Ruggieri S, Martinelli V, Miszkiel K, Tintorè M, Comi G, Dekker I, Uitdehaag B, Dujmovic-Basuroski I, Rocca MA.

  Lancet Neurol. 2017 Dec 21. pii: S1474-4422(17)30469-6. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30469-6. [Epub ahead of print]

- **Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria**

  Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA.

  Lancet Neurol. 2017 Dec 21. pii: S1474-4422(17)30470-2. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. [Epub ahead of print] Review

- **Quantitative spinal cord MRI in radiologically isolated syndrome**

  Alcaide-Leon P, Cybulsky K, Sankar S, Casserly C, Leung G, Hohol M, Selchen D, Montalban X, Bharatha A, Oh J.

  Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2018 Jan 17;5(2):e436. doi: 10.1212/NXI.0000000000000436. eCollection 2018 Mar

- **Combined therapies to treat complex diseases: The role of the gut microbiota in multiple sclerosis**

  Calvo-Barreiro L, Eixarch H, Montalban X, Espejo C.

  Autoimmun Rev. 2017 Nov 28. pii: S1568-9972(17)30292-6. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.019. [Epub ahead of print] Review

- **Autoimmune encephalitis with GABAA receptor antibodies in a 10-year-old girl**

  Figlerowicz M, Kemnitz P, Mania A, Mazur-Melewska K, Tomczak E, Kuls K, Jończyk-Potoczna K, Graus F, Służewski W.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

ESCLEROSI MÚLTIPLE I NEUROIMMUNOLOGIA

Clin Neurol Neurosurg. 2017 Dec 12;164:160-163. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.12.012. [Epub ahead of print]

- **GPR56/ADGRG1 Inhibits Mesenchymal Differentiation and Radioresistance in Glioblastoma**

  Moreno M, Pedrosa L, Paré L, Pineda E, Bejarano L, Martínez J, Balasubramaniyan V, Ezhilarasan R, Kallarackal N, Kim SH, Wang J, Audia A, Conroy S, Marin M, Ribalta T, Pujol T, Herreros A, Tortosa A, Mira H, Alonso MM, Gómez-Manzano C, Graus F, Sulman EP, Piao X, Nakano I, Prat A, Bhat KP, de la Iglesia N.

  Cell Rep. 2017 Nov 21;21(8):2183-2197. doi: 10.1016/j.celrep.2017.10.083

- **Seizure-susceptible brain regions in glioblastoma: identification of patients at risk**

  Cayuela N, Simó M, Majós C, Rifà-Ros X, Gállego Pérez-Larraya J, Ripollés P, Vidal N, Miró J, Gil F, Gil-Gil M, Plans G, Graus F, Bruna J.

  Eur J Neurol. 2018 Feb;25(2):387-394. doi: 10.1111/ene.13518. Epub 2017 Dec 11

- **[Progressive encephalitis due to anti-DPPX antibodies: a case with good response to treatment with rituximab]**

  Valero-Lopez G, Martin-Fernandez JJ, Hernandez-Clares R, Baidez-Guerrero AE, Martinez-Hernandez E.

  Rev Neurol. 2017 Dec 1;65(11):525-526. Spanish

- **Mechanisms of Caspr2 antibodies in autoimmune encephalitis and neuromyotonia**

  Patterson KR, Dalmau J, Lancaster E.

  Ann Neurol. 2017 Dec 15. doi: 10.1002/ana.25120. [Epub ahead of print]

- **Harnessing electronic medical records to advance research on multiple sclerosis**

  Damotte V, Lizée A, Tremblay M, Agrawal A, Khankhanian P, Santaniello A, Gomez R, Lincoln R, Tang W, Chen T, Lee N, Villoslada P, Hollenbach JA, Bevan CD, Graves J, Bove R, Goodin DS, Green AJ, Baranzini SE, Cree BA, Henry RG, Hauser SL, Gelfand JM, Gourraud PA.

  Mult Scler. 2018 Jan 1:1352458517747407. doi: 10.1177/1352458517747407. [Epub ahead of print]

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

PATOLOGIA VASCULAR CEREBRAL

Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct

Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG, DAWN Trial Investigators.

N Engl J Med. 2018 Jan 4;378(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442

ANTECEDENTS
L'efecte del tractament endovascular amb trombectomia, quan es realitza més enllà de les 6 hores des de l'inici de l'ictus, és incert. Els pacients amb un dèficit clínic desproporcionadament greu en relació al volum d'infart es poden beneficiar de la trombectomia tardana.

MÈTODES
Vam incloure pacients amb oclusió de l'artèria caròtide interna intracranial o de l'artèria cerebral mitjana proximal en els que es coneixia que havien estat bé entre les 6 i 24 hores abans, i que tenien una discordança entre la gravetat del dèficit clínic i el volum d'infart, amb un criteri de discordança definit segons l'edat (<80 anys o ≥80 anys). Els pacients van ser assignats de forma aleatòria a trombectomia i tractament convencional (el grup de trombectomia) o només tractament convencional (el grup control). Els objectius co-primaris van ser la puntuació mitjana de discapacitat mesurada amb l'escala de Rànquing modificada ponderada per utilitat (UW-mRS), que oscil·la entre 0 (mort) i 10 (sense símptomes ni discapacitat), i el grau d'independència funcional (una puntuació de 0, 1 o 2 a l'escala de Rànquing modificada, que oscil·la entre 0 i 6, en la que puntuacions més altes indiquen una discapacitat més greu) al cap de 90 dies.

RESULTATS
Es van incloure un total de 206 pacients; 107 van ser assignats al grup de trombectomia i 99 al grup control. Al cap de 31 mesos, la inclusió de pacients a l'assaig es va parar a causa dels resultats d'una anàlisi preliminar preestablert. La puntuació mitjana a l'escala UW-mRS al cap de 90 dies va ser 5.5 al grup de trombectomia i 3.4 al grup de control (diferència ajustada [anàlisi bayesià], 2.0 punts; 95% d'interval de credibilitat, 1.1 a 3.0; probabilitat posterior de superioritat, >0.999), sent el grau d'independència funcional al cap de 90 dies del 49% al grup de trombectomia en comparació al 13% al grup control (diferència ajustada, 33 punts percentuals; 95% d'interval de credibilitat, 24 a 44; probabilitat de superioritat, >0.999). La taxa d'hemorràgia intracranial simptomàtica no va diferir de forma significativa entre els dos grups (6% en el grup de trombectomia i 3% al grup control, P=0.50), ni tampoc la mortalitat al cap de 90 dies (19% i 18%, respectivament; P=1.00).

CONCLUSIONS
En els pacients amb un ictus agut en els que es coneixia que havien estat bé entre les 6 i 24 hores abans i que tenien una discordança entre el dèficit clínic i el volum d'infart, els resultats en relació a la discapacitat al cap de 90 dies van ser millors amb trombectomia i tractament convencional que només amb tractament convencional. (Finançat per Stryker Neurovascular; DAWN ClinicalTrials.gov número, NCT02142283).

Effect of general anaesthesia on functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke having endovascular thrombectomy versus standard care: a meta-analysis of individual patient data

Campbell BCV, van Zwam WH, Goyal M, Menon BK, Dippel DWJ, Demchuk AM, Bracard S, White P, Dávalos A, Majoie CBLM, van der Lugt A, Ford GA, de la Ossa NP, Kelly M, Bourcier R, Donnan GA, Roos YBWEM, Bang OY, Nogueira RG, Devlin TG, van den Berg LA, Clarençon F, Burns P, Carpenter J, Berkhemer OA, Yavagal DR, Pereira VM, Ducrocq X, Dixit A, Quesada H, Epstein J, Davis SM, Jansen O, Rubiera M, Urra X, Micard E, Lingsma HF, Naggara O, Brown S, Guillemin F, Muir KW, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Jovin TG, Hill MD, Mitchell PJ; HERMES collaborators.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

PATOLOGIA VASCULAR CEREBRAL

Lancet Neurol. 2018 Jan;17(1):47-53. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30407-6. Epub 2017 Dec 16

- **Yield of atrial fibrillation detection with Textile Wearable Holter from the acute phase of stroke: Pilot study of Crypto-AF registry**

  Pagola J, Juega J, Francisco-Pascual J, Moya A, Sanchis M, Bustamante A, Penalba A, Usero M, Cortijo E, Arenillas JF, Calleja AI, Sandin-Fuentes M, Rubio J, Mancha F, Escudero-Martinez I, Moniche F, de Torres R, Pérez-Sánchez S, González-Matos CE, Vega Á, Pedrote AA, Arana-Rueda E, Montaner J, Molina CA; CryptoAF investigators.

  Int J Cardiol. 2018 Jan 15;251:45-50. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.063

- **Selection bias in clinical stroke trials depending on ability to consent**

  Hotter B, Ulm L, Hoffmann S, Katan M, Montaner J, Bustamante A, Meisel A.

  BMC Neurol. 2017 Dec 4;17(1):206. doi: 10.1186/s12883-017-0989-9

- **Simvastatin blocks soluble SSAO/VAP-1 release in experimental models of cerebral ischemia: Possible benefits for stroke-induced inflammation control**

  Sun P, Hernandez-Guillamón M, Campos-Martorell M, Simats A, Montaner J, Unzeta M, Solé M.

  Biochim Biophys Acta. 2018 Feb;1864(2):542-553. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.11.014. Epub 2017 Nov 22

- **Single Cell Immuno-Laser Microdissection Coupled to Label-Free Proteomics to Reveal the Proteotypes of Human Brain Cells After Ischemia**

  García-Berrocoso T, Llombart V, Colàs-Campàs L, Hainard A, Licker V, Penalba A, Ramiro L, Simats A, Bustamante A, Martínez-Saez E, Canals F, Sanchez JC, Montaner J.

  Mol Cell Proteomics. 2018 Jan;17(1):175-189. doi: 10.1074/mcp.RA117.000419. Epub 2017 Nov 13

- **Prehospital Systolic Blood Pressure Is Related to Intracerebral Hemorrhage Volume on Admission**

  Rodriguez-Luna D, Rodriguez-Villatoro N, Juega JM, Boned S, Muchada M, Sanjuan E, Pagola J, Rubiera M, Ribo M, Coscojuela P, Molina CA.

  Stroke. 2018 Jan;49(1):204-206. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018485. Epub 2017 Nov 22

- **DNA Methylation in Stroke. Update of Latest Advances**

  Krupinski J, Carrera C, Muiño E, Torres N, Al-Baradie R, Cullell N, Fernandez-Cadenas I.

  Comput Struct Biotechnol J. 2017 Dec 9;16:1-5. doi: 10.1016/j.csbj.2017.12.001. eCollection 2018. Review

- **Long-term cardiovascular prognosis after transient ischemic attack: Associated predictors**

  Ois A, Zabalza A, Moreira A, Cuadrado-Godia E, Jimenez-Conde J, Giralt-Steinhauer E, Rodríguez-Campello A, Soriano-Tarraga C, Roquer J.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

PATOLOGIA VASCULAR CEREBRAL

Neurology. 2018 Jan 17. pii: 10.1212/WNL.0000000000004965. doi: 10.1212/WNL.0000000000004965. [Epub ahead of print]

Short-term exposure to traffic-related air pollution and ischemic stroke onset in Barcelona, Spain

Vivanco-Hidalgo RM, Wellenius G, Basagaña X, Cirach M, González AG, Ceballos P, Zabalza A, Jiménez-Conde J, Soriano-Tarraga C, Giralt-Steinhauer E, Alastuey A, Querol X, Sunyer J, Roquer J.

Environ Res. 2018 Jan 5;162:160-165. doi: 10.1016/j.envres.2017.12.024. [Epub ahead of print]

High-permeability region size on perfusion CT predicts hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in stroke

Puig J, Blasco G, Daunis-I-Estadella P, van Eendendburg C, Carrillo-García M, Aboud C, Hernández-Pérez M, Serena J, Biarnés C, Nael K, Liebeskind DS, Thomalla G, Menon BK, Demchuk A, Wintermark M, Pedraza S, Castellanos M.

PLoS One. 2017 Nov 28;12(11):e0188238. doi: 10.1371/journal.pone.0188238. eCollection 2017

Posttreatment Infarct Volumes when Compared with 24-Hour and 90-Day Clinical Outcomes: Insights from the REVASCAT Randomized Controlled Trial

Al-Ajlan FS, Al Sultan AS, Minhas P, Assis Z, de Miquel MA, Millán M, San Román L, Tomassello A, Demchuk AM, Jovin TG, Cuadras P, Dávalos A, Goyal M, Menon BK; REVASCAT Investigators.

AJNR Am J Neuroradiol. 2018 Jan;39(1):107-110. doi: 10.3174/ajnr.A5463. Epub 2017 Nov 23

Iron-loaded transferrin (Tf) is detrimental whereas iron-free Tf confers protection against brain ischemia by modifying blood Tf saturation and subsequent neuronal damage

DeGregorio-Rocasolano N, Martí-Sistac O, Ponce J, Castelló-Ruiz M, Millán M, Guirao V, García-Yébenes I, Salom JB, Ramos-Cabrer P, Alborch E, Lizasoain I, Castillo J, Dávalos A, Gasull T.

Redox Biol. 2017 Dec 2;15:143-158. doi:.10.1016/j.redox.2017.11.026. [Epub ahead of print]

Statins do not increase Markers of Cerebral Angiopathies in patients with Cardioembolic Stroke

Martí-Fàbregas J, Medrano-Martorell S, Merino E, Prats-Sánchez L, Marín R, Delgado-Mederos R, Camps-Renom P, Martínez-Domeño A, Gómez-Choco M, Lara L, Casado-Naranjo I, Cánovas D, Torres MJ, Freijo M, Calleja A, Bravo Y, Cocho D, Rodríguez-Campello A, Zandio B, Fuentes B, de Felipe A, Llull L, Maestre J, Hernández M, Garcés M, De Arce-Borda AM, Palomeras E, Rodríguez-Yáñez M, Díaz-Maroto I, Serrano M, Fernández-Domínguez J, Sanahuja J, Purroy F, Zedde M, Delgado-Mengual J, Gich I.

Sci Rep. 2018 Jan 24;8(1):1492. doi: 10.1038/s41598-018-20055-3

Insular damage, new-onset atrial fibrillation and outcome after acute intracerebral hemorrhage

Prats-Sánchez L, Guisado-Alonso D, Painous C, Fayos F, Pascual-Goñi E, Delgado-Mederos R, Martínez-Domeño A, Camps-Renom P, Martí-Fàbregas J.

Eur J Neurol. 2017 Nov 24. doi: 10.1111/ene.13522. [Epub ahead of print]

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

PATOLOGIA VASCULAR CEREBRAL

- **Use of cardiovascular polypills for the secondary prevention of cerebrovascular disease**

  Masjuan J, Gállego J, Aguilera JM, Arenillas JF, Castellanos M, Díaz F, Portilla JC, Purroy F.

  Neurologia. 2018 Jan 8. pii: S0213-4853(17)30366-3. doi: 10.1016/j.nrl.2017.10.013. [Epub ahead of print] English, Spanish

- **The rs2108622 polymorphism is related to the early risk of ischemic stroke in non-valvular atrial fibrillation subjects under oral anticoagulation**

  Colàs-Campàs L, Royo JL, Montserrat MV, Marzo C, Molina-Seguín J, Benabdelhak I, Cambray S, Purroy F.

  Pharmacogenomics J. 2017 Dec 22. doi: 10.1038/s41397-017-0007-z. [Epub ahead of print]

- **Metabolomic Estimation of the Diagnosis and Onset Time of Permanent and Transient Cerebral Ischemia**

  Cambray S, Portero-Otin M, Jové M, Torreguitart N, Colàs-Campàs L, Sanz A, Benabdelhak I, Yemisci M, Dalkara T, Dönmez-Demir B, Egea J, Purroy F.

  Mol Neurobiol. 2017 Dec 21. doi: 10.1007/s12035-017-0827-5. [Epub ahead of print]

- **Determinants of Informal Care, Burden, and Risk of Burnout in Caregivers of Stroke Survivors: The CONOCES Study**

  Oliva-Moreno J, Peña-Longobardo LM, Mar J, Masjuan J, Soulard S, Gonzalez-Rojas N, Becerra V, Casado MÁ, Torres C, Yebenes M, Quintana M, Alvarez-Sabín J; CONOCES Investigators Group.

  Stroke. 2018 Jan;49(1):140-146. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017575. Epub 2017 Nov 28

- **Incomplete pure sensory stroke due to a pontine lacune**

  Arboix A, Massons J, Grivé E, Sánchez MJ.

  Acta Neurol Belg. 2018 Feb 14. doi: 10.1007/s13760-018-0886-z

- **Iatrogenic Spinal Subdural Hematoma due to Apixaban: A Case Report and Review of the Literature**

  Colell A, Arboix A, Caiazzo F, Grivé E.

  Hindawi Case Reports in Hematology 2018 doi.org/10.1155/2018/4507638

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

ALZHEIMER I ALTRES DEMÈNCIES

- **Long-term exposure to residential green and blue spaces and anxiety and depression in adults: A cross-sectional study**

  Gascon M, Sánchez-Benavides G, Dadvand P, Martínez D, Gramunt N, Gotsens X, Cirach M, Vert C, Molinuevo JL, Crous-Bou M, Nieuwenhuijsen M.

  Environ Res. 2018 Jan 19;162:231-239. doi: 10.1016/j.envres.2018.01.012. [Epub ahead of print]

- **Synaptic phosphorylated A-synuclein in dementia with Lewy bodies**

  Colom-Cadena M, Pegueroles J, Herrmann AG, Henstridge CM, Muñoz L, Querol-Vilaseca M, Martín-Paniello CS, Luque-Cabecerans J, Clarimon J, Belbin O, Núñez-Llaves R, Blesa R, Smith C, McKenzie CA, Frosch MP, Roe A, Fortea J, Andilla J, Loza-Alvarez P, Gelpi E, Hyman BT, Spires-Jones TL, Lleó A.

  Brain. 2017 Dec 1;140(12):3204-3214. doi: 10.1093/brain/awx275

- **Incidental neuronal intermediate filament inclusion pathology: unexpected biopsy findings in a 37-year-old woman with epilepsy**

  Gelpi E, Carrato C, Grau-López L, Becerra JL, Garcia-Armengol R, Massuet A, Cervera-Carles L, Clarimon J, Beyer K, Álvarez R.

  Neuropathol Appl Neurobiol. 2017 Dec;43(7):636-640. doi: 10.1111/nan.12441. No abstract available

- **The nonlinear relationship between cerebrospinal fluid AB42 and tau in preclinical Alzheimer's disease**

  de Leon MJ, Pirraglia E, Osorio RS, Glodzik L, Saint-Louis L, Kim HJ, Fortea J, Fossati S, Laska E, Siegel C, Butler T, Li Y, Rusinek H, Zetterberg H, Blennow K; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; National Alzheimer's Coordinating Center.

  PLoS One. 2018 Feb 7;13(2):e0191240. doi: 10.1371/journal.pone.0191240. eCollection 2018

- **Cerebral changes and disrupted gray matter cortical networks in asymptomatic older adults at risk for Alzheimer's disease**

  Cantero JL, Atienza M, Sanchez-Juan P, Rodriguez-Rodriguez E, Vazquez-Higuera JL, Pozueta A, Gonzalez-Suarez A, Vilaplana E, Pegueroles J, Montal V, Blesa R, Alcolea D, Lleo A, Fortea J.

  Neurobiol Aging. 2017 Dec 20;64:58-67. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.010. [Epub ahead of print]

- **The Added Value of Dynamic 18F-Florbetapir PET in the Assessment of Dementia With Lewy Bodies**

  López-Mora DA, Camacho V, Lleó A, Fernández A, Carrió I.

  Clin Nucl Med. 2018 Mar;43(3):e85-e86. doi: 10.1097/RLU.0000000000001952

- **Association of Cerebral Amyloid-B Aggregation With Cognitive Functioning in Persons Without Dementia**

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

ALZHEIMER I ALTRES DEMÈNCIES

Jansen WJ, Ossenkoppele R, Tijms BM, Fagan AM, Hansson O, Klunk WE, van der Flier WM, Villemagne VL, Frisoni GB, Fleisher AS, Lleó A, Mintun MA, Wallin A, Engelborghs S, Na DL, Chételat G, Molinuevo JL, Landau SM, Mattsson N, Kornhuber J, Sabri O, Rowe CC, Parnetti L, Popp J, Fladby T, Jagust WJ, Aalten P, Lee DY, Vandenberghe R, Resende de Oliveira C, Kapaki E, Froelich L, Ivanoiu A, Gabryelewicz T, Verbeek MM, Sanchez-Juan P, Hildebrandt H, Camus V, Zboch M, Brooks DJ, Drzezga A, Rinne JO, Newberg A, de Mendonça A, Sarazin M, Rabinovici GD, Madsen K, Kramberger MG, Nordberg A, Mok V, Mroczko B, Wolk DA, Meyer PT, Tsolaki M, Scheltens P, Verhey FRJ, Visser PJ; Amyloid Biomarker Study Group, Aarsland D, Alcolea D, Alexander M, Almdahl IS, Arnold SE, Baldeiras I, Barthel H, van Berckel BNM, Blennow K, van Buchem MA, Cavedo E, Chen K, Chipi E, Cohen AD, Förster S, Fortea J, Frederiksen KS, Freund-Levi Y, Gkatzima O, Gordon MF, Grimmer T, Hampel H, Hausner L, Hellwig S, Herukka SK, Johannsen P, Klimkowicz-Mrowiec A, Köhler S, Koglin N, van Laere K, de Leon M, Lisetti V, Maier W, Marcusson J, Meulenbroek O, Møllergård HM, Morris JC, Nordlund A, Novak GP, Paraskevas GP, Perera G, Peters O, Ramakers IHGB, Rami L, Rodríguez-Rodríguez E, Roe CM, Rot U, Rüther E, Santana I, Schröder J, Seo SW, Soininen H, Spiru L, Stomrud E, Struyfs H, Teunissen CE, Vos SJB, van Waalwijk van Doorn LJC, Waldemar G, Wallin ÅK, Wiltfang J, Zetterberg H.

JAMA Psychiatry. 2018 Jan 1;75(1):84-95. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3391

- **Structural Connectivity Alterations Along the Alzheimer's Disease Continuum: Reproducibility Across Two Independent Samples and Correlation with Cerebrospinal Fluid Amyloid-B and Tau**

Tucholka A, Grau-Rivera O, Falcon C, Rami L, Sánchez-Valle R, Lladó A, Gispert JD, Molinuevo JL; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.

J Alzheimers Dis. 2018;61(4):1575-1587. doi: 10.3233/JAD-170553

- **Effect of Idalopirdine as Adjunct to Cholinesterase Inhibitors on Change in Cognition in Patients With Alzheimer Disease: Three Randomized Clinical Trials**

Atri A, Frölich L, Ballard C, Tariot PN, Molinuevo JL, Boneva N, Windfeld K, Raket LL, Cummings JL.

JAMA. 2018 Jan 9;319(2):130-142. doi: 10.1001/jama.2017.20373

- **Executive and Language Subjective Cognitive Decline Complaints Discriminate Preclinical Alzheimer's Disease from Normal Aging**

Valech N, Tort-Merino A, Coll-Padrós N, Olives J, León M, Rami L, Molinuevo JL.

J Alzheimers Dis. 2018;61(2):689-703. doi: 10.3233/JAD-170627

- **Learning non-linear patch embeddings with neural networks for label fusion**

Sanroma G, Benkarim OM, Piella G, Camara O, Wu G, Shen D, Gispert JD, Molinuevo JL, González Ballester MA; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.

Med Image Anal. 2018 Feb;44:143-155. doi: 10.1016/j.media.2017.11.013. Epub 2017 Dec 2

- **Cost-Utility of Using Alzheimer's Disease Biomarkers in Cerebrospinal Fluid to Predict Progression from Mild Cognitive Impairment to Dementia**

Handels RLH, Wimo A, Dodel R, Kramberger MG, Visser PJ, Molinuevo JL, Verhey FRJ, Winblad B.

J Alzheimers Dis. 2017;60(4):1477-1487. doi: 10.3233/JAD-170324

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

ALZHEIMER I ALTRES DEMÈNCIES

Cerebrospinal fluid neurofilament light levels in neurodegenerative dementia: Evaluation of diagnostic accuracy in the differential diagnosis of prion diseases

Zerr I, Schmitz M, Karch A, Villar-Piqué A, Kanata E, Golanska E, Díaz-Lucena D, Karsanidou A, Hermann P, Knipper T, Goebel S, Varges D, Sklaviadis T, Sikorska B, Liberski PP, Santana I, Ferrer I, Zetterberg H, Blennow K, Calero O, Calero M, Ladogana A, Sánchez-Valle R, Baldeiras I, Llorens F.

Alzheimers Dement. 2018 Jan 29. pii: S1552-5260(18)30002-5. doi: 10.1016/j.jalz.2017.12.008. [Epub ahead of print]

YKL-40 in the brain and cerebrospinal fluid of neurodegenerative dementias

Llorens F, Thüne K, Tahir W, Kanata E, Diaz-Lucena D, Xanthopoulos K, Kovatsi E, Pleschka C, Garcia-Esparcia P, Schmitz M, Ozbay D, Correia S, Correia Â, Milosevic I, Andréoletti O, Fernández-Borges N, Vorberg IM, Glatzel M, Sklaviadis T, Torres JM, Krasemann S, Sánchez-Valle R, Ferrer I, Zerr I.

Mol Neurodegener. 2017 Nov 10;12(1):83. doi: 10.1186/s13024-017-0226-4

Current Approaches and Clinician Attitudes to the Use of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Diagnostic Evaluation of Dementia in Europe

Miller AM, Balasa M, Blennow K, Gardiner M, Rutkowska A, Scheltens P, Teunissen CE, Visser PJ, Winblad B, Waldemar G, Lawlor B.

J Alzheimers Dis. 2017;60(1):201-210. doi: 10.3233/JAD-170502

FACEHBI: A Prospective Study of Risk Factors, Biomarkers and Cognition in a Cohort of Individuals with Subjective Cognitive Decline. Study Rationale and Research Protocols

Rodriguez-Gomez O, Sanabria A, Perez-Cordon A, Sanchez-Ruiz D, Abdelnour C, Valero S, Hernandez I, Rosende-Roca M, Mauleon A, Vargas L, Alegret M, Espinosa A, Ortega G, Guitart M, Gailhajanet A, Sotolongo-Grau O, Moreno-Grau S, Ruiz S, Tarragona M, Serra J, Martin E, Peleja E, Lomeña F, Campos F, Vivas A, Gomez-Chiari M, Tejero MA, Giménez J, Pesini P, Sarasa M, Martinez G, Ruiz A, Tarraga L, Boada M.

J Prev Alzheimers Dis. 2017;4(2):100-108. doi: 10.14283/jpad.2016.122

Safety, tolerability and immunogenicity of an active anti-AB40 vaccine (ABvac40) in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase I trial

Lacosta AM, Pascual-Lucas M, Pesini P, Casabona D, Pérez-Grijalba V, Marcos-Campos I, Sarasa L, Canudas J, Badi H, Monleón I, San-José I, Munuera J, Rodríguez-Gómez O, Abdelnour C, Lafuente A, Buendía M, Boada M, Tárraga L, Ruiz A, Sarasa M.

Alzheimers Res Ther. 2018 Jan 29;10(1):12. doi: 10.1186/s13195-018-0340-8

Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease

Honig LS, Vellas B, Woodward M, Boada M, Bullock R, Borrie M, Hager K, Andreasen N, Scarpini E, Liu-Seifert H, Case M, Dean RA, Hake A, Sundell K, Poole Hoffmann V, Carlson C, Khanna R, Mintun M, DeMattos R, Selzler KJ, Siemers E.

N Engl J Med. 2018 Jan 25;378(4):321-330. doi: 10.1056/NEJMoa1705971

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

ALZHEIMER I ALTRES DEMÈNCIES

- **Longitudinal Neuroimaging Analysis in Mild-Moderate Alzheimer's Disease Patients Treated with Plasma Exchange with 5% Human Albumin**

  Cuberas-Borrós G, Roca I, Boada M, Tárraga L, Hernández I, Buendia M, Rubio L, Torres G, Bittini Á, Guzmán-de-Villoria JA, Pujadas F, Torres M, Núñez L, Castell J, Páez A.

  J Alzheimers Dis. 2018;61(1):321-332. doi: 10.3233/JAD-170693

- **A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease**

  Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, Scheltens P, Barkhof F, Nikolcheva T, Ashford E, Retout S, Hofmann C, Delmar P, Klein G, Andjelkovic M, Dubois B, Boada M, Blennow K, Santarelli L, Fontoura P; SCarlet RoAD Investigators.

  Alzheimers Res Ther. 2017 Dec 8;9(1):95. doi: 10.1186/s13195-017-0318-y

- **Prevalence of hippocampal enlarged perivascular spaces in a sample of patients with hypertension and their relation with vascular risk factors and cognitive function**

  Jiménez-Balado J, Riba-Llena I, Garde E, Valor M, Gutiérrez B, Pujadas F, Delgado P.

  J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Jan 11. pii: jnnp-2017-316724. doi: 10.1136/jnnp-2017-316724. [Epub ahead of print]

- **Clinic-Based Validation of Cerebrospinal Fluid Biomarkers with Florbetapir PET for Diagnosis of Dementia**

  Álvarez I, Aguilar M, González JM, Ysamat M, Lorenzo-Bosquet C, Alonso A, Tartari JP, Romero S, Diez-Fairen M, Carcel M, Pujalte F, Pastor P.

  J Alzheimers Dis. 2018;61(1):135-143. doi: 10.3233/JAD-170753

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

PARKINSON I TRASTORNS DEL MOVIMENT

Investigating the genetic architecture of dementia with Lewy bodies: a two-stage genome-wide association study

Guerreiro R, Ross OA, Kun-Rodrigues C, Hernandez DG, Orme T, Eicher JD, Shepherd CE, Parkkinen L, Darwent L, Heckman MG, Scholz SW, Troncoso JC, Pletnikova O, Ansorge O, Clarimon J, Lleo A, Morenas-Rodriguez E, Clark L, Honig LS, Marder K, Lemstra A, Rogaeva E, St George-Hyslop P, Londos E, Zetterberg H, Barber I, Braae A, Brown K, Morgan K, Troakes C, Al-Sarraj S, Lashley T, Holton J, Compta Y, Van Deerlin V, Serrano GE, Beach TG, Lesage S, Galasko D, Masliah E, Santana I, Pastor P, Diez-Fairen M, Aguilar M, Tienari PJ, Myllykangas L, Oinas M, Revesz T, Lees A, Boeve BF, Petersen RC, Ferman TJ, Escott-Price V, Graff-Radford N, Cairns NJ, Morris JC, Pickering-Brown S, Mann D, Halliday GM, Hardy J, Trojanowski JQ, Dickson DW, Singleton A, Stone DJ, Bras J.

Lancet Neurol. 2018 Jan;17(1):64-74. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30400-3. Epub 2017 Dec 16

ANTECEDENTS
La demència per Cossos de Lewy és el segon tipus de demència més freqüent entre la gent gran però ha estat eclipsada en el camp de la investigació, en part degut a les similituds entre la demència per Cossos de Lewy, la malaltia de Parkinson i la malaltia d'Alzheimer. Fins ara, al nostre entendre, no s'ha fet cap estudi genètic a gran escala de la demència per Cossos de Lewy. Per comprendre millor les bases genètiques de la demència per Cossos de Lewy, hem fet un estudi d'associació del genoma complet (en angles sigles GWAS) amb l'objectiu d'identificar factors de risc genètics per aquest trastorn.

MÈTODES
En aquest estudi d'associació genòmica de dues etapes hem recollit mostres de participants de raça blanca amb ascendents europeus que havien estat diagnosticats de demència per Cossos de Lewy d'acord amb els criteris clínics o patològics establerts. En l'etapa de descobriment (amb la cohort de casos reclutada de 22 centres de 10 països i controls derivats de dues bases de dades d'estudis de genotips i fenotips disponibles públicament [phs000404.v1.p1 i phs000982.v1.p1] dels EEUU, vam realitzar el genotipat i vam aplicar el panell recentment establert Haplotype Reference Consortium com a base per la imputació. Les mostres patològiques eren fixades després de l'autòpsia en cada banc de teixits individualment mentre que les mostres clíniques van ser recollides pels equips mèdics després de l'examen clínic. Vam fer una anàlisi d'associació amb tots els participants amb demència amb Cossos de Lewy i també en aquells que tenien només un diagnòstic patològic. En la fase de replicació, vam dur a terme el genotipat d'aquells resultats que havien estat suggestius i significatius en la fase de descobriment. Finalment, vam fer un meta-anàlisi de les dues etapes sota un model fix-efectes i de regressió logística utilitzat per estudiar l'associació de cada etapa.

RESULTATS
Aquest estudi va incloure 1743 pacients amb demència per Cossos de Lewy (1324 amb diagnòstic patològic) i 4454 controls (1216 pacients amb demència per Cossos de Lewy vs. 3791 controls en l'etapa de descobriment; 527 vs. 663 en l'etapa de replicació). Els resultats confirmen associacions descrites prèviament: **APOE** (rs429358; odds ratio [OR] 2 · 40, 95% CI 2 · 14–2 · 70; p=1 · 05 × 10^{-48}), **SNCA** (rs7681440; OR 0 · 73, 0 · 66–0 · 81; p=6 · 39 × 10^{-10}), i **GBA** (rs35749011; OR 2 · 55,1 · 88–3 · 46; p=1 · 78 × 10^{-9}). També proporcionen alguna evidència per un nou locus anomenat **CNTN1** (rs7314908;OR 1 · 51, 1 · 27–1 · 79; p=2 · 21 × 10^{-6}); la replicació d'aquests resultats serà important. Addicionalment estimem que el component d'heretabilitat de la demència per Cossos de Lewy seria al voltant del 36%.

INTERPRETACIÓ
Malgrat ser una mostra petita per a un estudi de GWAS, i reconeixent els potencials biaxos de recollir mostres de diferents localitzacions, presentem l'estudi més complet i millor documentat genèticament en Demència per Cossos de Lewy que s'ha fet fins ara. Aquestes dades indiquen que una variabilitat genètica comuna té un paper en la malaltia.

Post-Operative Localization of Deep Brain Stimulation Electrodes in the Subthalamus Using Transcranial Sonography

Ispierto L, Muñoz J, Cladellas JM, Cuadras P, Capellades J, Latorre P, Dávalos A, Vancamp T, Álvarez R.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

PARKINSON I TRASTORNS DEL MOVIMENT

Neuromodulation. 2017 Nov 27. doi: 10.1111/ner.12733. [Epub ahead of print]

- **Lack of pathogenic potential of peripheral A-synuclein aggregates from Parkinson's disease patients**

  Recasens A, Carballo-Carbajal I, Parent A, Bové J, Gelpi E, Tolosa E, Vila M.

  Acta Neuropathol Commun. 2018 Feb 8;6(1):8. doi: 10.1186/s40478-018-0509-1

- **Target-enriched sequencing of chromosome 17q21.31 in sporadic tauopathies reveals no candidate variants**

  Razquin C, Ortega-Cubero S, Rojo-Bustamante E, Diez-Fairen M, Lorenzo E, Alonso E, Ezquerra M, Ross OA, Carcel M, Lorenzo-Betancor O, Soto AI, Burgess JD, Ertekin-Taner N, Dickson DW, Pastor MA, Tolosa E, Pastor P.

  Neurobiol Aging. 2018 Jan 11. pii: S0197-4580(17)30423-2. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.026. [Epub ahead of print]

- **Historical crossroads in the conceptual delineation of apathy in Parkinson's disease**

  Prange S, Pagonabarraga J, Krack P, Kulisevsky J, Sgambato V, Tremblay L, Thobois S, Broussolle E.

  Brain. 2018 Feb 1;141(2):613-619. doi: 10.1093/brain/awx362. No abstract available

- **Discovering the 3' UTR-mediated regulation of alpha-synuclein**

  Marchese D, Botta-Orfila T, Cirillo D, Rodriguez JA, Livi CM, Fernández-Santiago R, Ezquerra M, Martí MJ, Bechara E, Tartaglia GG; Catalan MSA Registry (CMSAR).

  Nucleic Acids Res. 2017 Dec 15;45(22):12888-12903. doi: 10.1093/nar/gkx1048

- **Continuous intestinal infusion of levodopa-carbidopa in patients with advanced Parkinson's disease in Spain: Subanalysis by autonomous community**

  Santos-García D, Catalán MJ, Puente V, Valldeoriola F, Regidor I, Mir P, Matías-Arbelo J, Parra JC, Grandas F.

  Neurologia. 2018 Jan 12. pii: S0213-4853(17)30374-2. doi: 10.1016/j.nrl.2017.11.006. [Epub ahead of print] English, Spanish

- **The effects of transdermal rotigotine on non-motor symptoms of Parkinson's disease: a multicentre, observational, retrospective, post-marketing study**

  Valldeoriola F, Salvador A, Gómez-Arguelles JM, Marey J, Moya M, Ayuga Á, Ramírez F.

  Int J Neurosci. 2018 Apr;128(4):369-375. doi: 10.1080/00207454.2017.1387111. Epub 2017 Dec 17

- **Clinical and neuropathological features of progressive supranuclear palsy in Leucine rich repeat kinase (LRRK2) G2019S mutation carriers**

  Vilas D, Sharp M, Gelpi E, Genís D, Marder KS, Cortes E, Vonsattel JP, Tolosa E, Alcalay RN.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

PARKINSON I TRASTORNS DEL MOVIMENT

Mov Disord. 2018 Feb;33(2):335-338. doi: 10.1002/mds.27225. Epub 2017 Nov 9. No abstract available

- **Statistical inference in brain graphs using threshold-free network-based statistics**

  Baggio HC, Abos A, Segura B, Campabadal A, Garcia-Diaz A, Uribe C, Compta Y, Marti MJ, Valldeoriola F, Junque C.

  Hum Brain Mapp. 2018 Feb 15. doi: 10.1002/hbm.24007. [Epub ahead of print]

- **Cortical atrophy patterns in early Parkinson's disease patients using hierarchical cluster analysis**

  Uribe C, Segura B, Baggio HC, Abos A, Garcia-Diaz AI, Campabadal A, Marti MJ, Valldeoriola F, Compta Y, Tolosa E, Junque C.

  Parkinsonism Relat Disord. 2018 Feb 8. pii: S1353-8020(18)30042-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.006. [Epub ahead of print]

- **Ubiquinone, ubiquinol, 4-hydroxybenzoic acid… What 'coenzyme Q10' should we care about in multiple system atrophy?**

  Compta Y, Muñoz E, Martí MJ.

  Parkinsonism Relat Disord. 2018 Feb 5. pii: S1353-8020(18)30035-X. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.01.020. [Epub ahead of print] No abstract available

- **Transient benign paroxysmal movement disorders in infancy**

  Fernández-Alvarez E.

  Eur J Paediatr Neurol. 2018 Mar;22(2):230-237. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.01.003. Epub 2018 Jan 12. Review

- **The effects of intensive speech treatment on conversational intelligibility in Spanish speakers with Parkinson's disease**

  Moya-Gale G., Goudarzi A., Bayés A., McAuliffe M., Bulté B., &Levy E.

  American Journal of Speech-Language Pathology · Vol. 27 · 154–165 · February 2018 [in press]

- **Deep learning for freezing of gait detection in Parkinson's disease patients in their homes using a waist-worn inertial measurement unit**

  Julia Camps, Albert Samà, Mario Martin, Daniel Rodriguez- Martin, Carlos Perez – Lopez, Joan M Moreno Arostegui, Angels Bayes, Alejandro Rodriguez-Molinero.

  et al .. Knowledge-Based Systems 139 (2018) 119–131

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

EPILÈPSIA

- **Rufinamide for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: evidence from clinical trials and clinical practice**

  Striano P, McMurray R, Santamarina E, Falip M.

  Epileptic Disord. 2018 Jan 9. doi: 10.1684/epd.2017.0950. [Epub ahead of print]

- **Effect of lacosamide on depression and anxiety symptoms in patients with focal refractory epilepsy: A prospective multicenter study**

  Rocamora R, Ley M, Molins A, Toledo M, Sansa G, Bertol V, Becerra JL, Carreño M, Mauri JÁ.

  Epilepsy Behav. 2017 Dec 15;79:87-92. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.10.032. [Epub ahead of print]

- **Anger Assessment in Patients Treated With Brivaracetam**

  Ortega G, Abraira L, Martí G, Quintana M, Mazuela G, Santamarina E, Salas-Puig X, Toledo M.

  Clin Neuropharmacol. 2018 Jan/Feb;41(1):6-9. doi: 10.1097/WNF.0000000000000258

- **Prognosis of status epilepticus in elderly patients**

  Vilella L, González Cuevas M, Quintana Luque M, Toledo M, Sueiras Gil M, Guzmán L, Salas Puig J, Santamarina Pérez E.

  Acta Neurol Scand. 2018 Mar;137(3):321-328. doi: 10.1111/ane.12867. Epub 2017 Nov 22

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

NEUROMUSCULAR / SISTEMA NERVIÓS PERIFÈRIC

- **McLeod syndrome is a new cause of axial muscle weakness**

  Díaz-Manera J, Sotoca-Fernández J, Alonso-Jiménez A, Marzo ME, Gallardo E, Segovia-Simón S, Siles AM, Illa I, Pagonabarraga J.

  Muscle Nerve. 2018 Jan 30. doi: 10.1002/mus.26086. [Epub ahead of print] No abstract available

- **Non-invasive brain stimulation to promote motor and functional recovery following spinal cord injury**

  Gunduz A, Rothwell J, Vidal J, Kumru H.

  Neural Regen Res. 2017 Dec;12(12):1933-1938. doi: 10.4103/1673-5374.221143. Review

- **Evaluation of afferent pain pathways in adrenomyeloneuropathic patients**

  Yagüe S, Veciana M, Casasnovas C, Ruiz M, Pedro J, Valls-Solé J, Pujol A.

  Clin Neurophysiol. 2017 Dec 24;129(3):507-515. doi: 10.1016/j.clinph.2017.12.011. [Epub ahead of print]

- **Observational study of patients in Spain with amyotrophic lateral sclerosis: correlations between clinical status, quality of life, and dignity**

  Martínez-Campo Y, Homedes C, Lazaro A, Alarcón R, Campo D, Riera M, Domínguez R, Povedano M, Casasnovas C.

  BMC Palliat Care. 2017 Dec 19;16(1):75. doi: 10.1186/s12904-017-0260-6

- **Substrate interaction defects in histidyl-tRNA synthetase linked to dominant axonal peripheral neuropathy**

  Abbott JA, Meyer-Schuman R, Lupo V, Feely S, Mademan I, Oprescu SN, Griffin LB, Alberti MA, Casasnovas C, Aharoni S, Basel-Vanagaite L, Züchner S, De Jonghe P, Baets J, Shy ME, Espinós C, Demeler B, Antonellis A, Francklyn C.

  Hum Mutat. 2018 Mar;39(3):415-432. doi: 10.1002/humu.23380. Epub 2017 Dec 26

- **Alterations in the Masticatory System in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis**

  Riera-Punet N, Martinez-Gomis J, Paipa A, Povedano M, Peraire M.

  J Oral Facial Pain Headache. 2018 Winter;32(1):84–90. doi: 10.11607/ofph.1882. Epub 2017 Dec 15

- **Functional limitation of the masticatory system in patients with bulbar involvement in amyotrophic lateral sclerosis**

  Riera-Punet N, Martinez-Gomis J, Willaert E, Povedano M, Peraire M.

  J Oral Rehabil. 2017 Dec 14. doi: 10.1111/joor.12597. [Epub ahead of print]

- **Anti-NF155 chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy strongly associates to**

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

NEUROMUSCULAR / SISTEMA NERVIÓS PERIFÈRIC

HLA-DRB15

Martinez-Martinez L, Lleixà MC, Boera-Carnicero G, Cortese A, Devaux J, Siles A, Rajabally Y, Martinez-Piñeiro A, Carvajal A, Pardo J, Delmont E, Attarian S, Diaz-Manera J, Callegari I, Marchioni E, Franciotta D, Benedetti L, Lauria G, de la Calle Martin O, Juárez C, Illa I, Querol L.

J Neuroinflammation. 2017 Nov 16;14(1):224. doi: 10.1186/s12974-017-0996-1

Teenage exercise is associated with earlier symptom onset in dysferlinopathy: a retrospective cohort study

Moore UR, Jacobs M, Fernandez-Torron R, Jang J, James MK, Mayhew A, Rufibach L, Mittal P, Eagle M, Cnaan A, Carlier PG, Blamire A, Hilsden H, Lochmüller H, Grieben U, Spuler S, Tesi Rocha C, Day JW, Jones KJ, Bharucha-Goebel DX, Salort-Campana E, Harms M, Pestronk A, Krause S, Schreiber-Katz O, Walter MC, Paradas C, Hogrel JY, Stojkovic T, Takeda S, Mori-Yoshimura M, Bravver E, Sparks S, Diaz-Manera J, Bello L, Semplicini C, Pegoraro E, Mendell JR, Bushby K, Straub V.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Jan 29. pii: jnnp-2017-317329. doi: 10.1136/jnnp-2017-317329. [Epub ahead of print] No abstract available

Corpus callosum agenesis, myopathy and pinpoint pupils: consider Stormorken syndrome

Alonso-Jiménez A, Ramón C, Dols-Icardo O, Roig C, Gallardo E, Clarimón J, Núñez-Peralta C, Díaz-Manera J.

Eur J Neurol. 2018 Feb;25(2):e25-e26. doi: 10.1111/ene.13545. No abstract available

Ryanodine receptor type 3 (RYR3) as a novel gene associated with a myopathy with nemaline bodies

Nilipour Y, Nafissi S, Tjust AE, Ravenscroft G, Hossein-Nejad Nedai H, Taylor R, Varasteh V, Pedrosa Domellöf F, Zangi M, Tonekaboni SH, Olivé M, Kiiski K, Sagath L, Davis, Laing N, Tajsharghi H.

Eur J Neurol. 2018 Mar 2. doi: 10.1111/ene.13607

Molecular characterization of congenital myasthenic syndromes in Spain

Natera-de Benito D, Töpf A, Vilchez JJ, González-Quereda L, Domínguez-Carral J, Díaz-Manera J, Ortez C, Bestué M, Gallano P, Dusl M, Abicht A, Müller JS, Senderek J, García-Ribes A, Muelas N, Evangelista T, Azuma Y, McMacken G, Paipa Merchan A, Rodríguez Cruz PM, Camacho A, Jiménez E, Miranda-Herrero MC, Santana-Artiles A, García-Campos O, Dominguez-Rubio R, Olivé M, Colomer J, Beeson D, Lochmüller H, Nascimento A.

Neuromuscul Disord. 2017 Dec;27(12):1087-1098

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

TRASTORN DE LA SON

The prevalence of narcolepsy in Catalunya (Spain)

Tió E, Gaig C, Giner-Soriano M, Romero O, Jurado MJ, Sansa G, Pujol M, Sans O, Álvarez-Guerrico I, Caballol N, Jiménez M, Becerra JL, Escartin A, Monasterio C, Molins A, Bove A, Viña J, Iranzo A, Cambrodi R, Calvo G, Morros R, Santamaria J.

J Sleep Res. 2017 Nov 24. doi: 10.1111/jsr.12640. [Epub ahead of print]

The Distinguishing Motor Features of Cataplexy: A Study from Video Recorded Attacks

Pizza F, Antelmi E, Vandi S, Meletti S, Erro R, Baumann CR, Bhatia KP, Dauvilliers Y, Edwards MJ, Iranzo A, Overeem S, Tinazzi M, Liguori R, Plazzi G.

Sleep. 2018 Feb 7. doi: 10.1093/sleep/zsy026. [Epub ahead of print]

Parasomnias and Sleep-Related Movement Disorders in Older Adults

Iranzo A.

Sleep Med Clin. 2018 Mar;13(1):51-61. doi: 10.1016/j.jsmc.2017.09.005. Epub 2017 Nov 15. Review

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

CEFALEA

OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: predictors of response. A prospective multicentre descriptive study

Domínguez C, Pozo-Rosich P, Torres-Ferrús M, Hernández-Beltrán N, Jurado-Cobo C, González-Oria C, Santos S, Monzón MJ, Latorre G, Álvaro LC, Gago A, Gallego M, Medrano V, Huerta M, García-Alhama J, Belvís R, Leira Y, Leira R.

Eur J Neurol. 2018 Feb;25(2):411-416. doi: 10.1111/ene.13523. Epub 2017 Dec 18

INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS
OnabotulinumtoxinA és un tractament específic aprovat per a la profilaxi de la migranya crònica en adults. L'objectiu del present estudi va ser avaluar l'efectivitat en la vida reals d'OnabotulinumtoxinA en migranya crònica després d'un any de tractament, a la vegada que identificar possibles predictors del resultat..

MÈTODES
Es va dissenyar un estudi prospectiu multicèntric realitzat a 13 hospitals d'Espanya. Es va realitzar història clínica i exploració física completa als pacients. Van ser tractats amb OnabotulinumtoxinA cada 12 setmanes durant 1 any. Es van recollir dades sobre eficàcia, efectes adversos, ús de medicació abortiva, consultes a Urgències i discapacitat, als 3 i 12 mesos.

RESULTATS
Un total de 725 pacients van completar l'estudi. Al cap de 12 mesos, el 79,3% va mostrar> 50% de reducció en nombre de cefalees al mes i 94.9% no van presentar efectes adversos. Van correlacionar amb bon pronòstic: cefalea unilateral, baix nombre de dies de discapacitat per mes i cefalea prèvia de moderada intensitat. La durada de la malaltia <12 mesos va augmentar les possibilitats de resposta al tractament amb OnabotulinumtoxinA (odds ratio, 1.470; interval de confiança del 95% 1,123-2,174; P = 0,045).

CONCLUSIONS
Aquest estudi va confirmar l'efectivitat del tractament amb OnabotulinumtoxinA després d'1 any de tractament. Les probabilitats d'obtenir un bon resultat poden augmentar començant el tractament en els primers 12 mesos després del diagnòstic de migranya crònica.

Diamine oxidase (DAO) supplement reduces headache in episodic migraine patients with DAO deficiency: A randomized double-blind trial

Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Lorente-Gascón M, Duelo A, Soler-Singla L, Vidal-Carou MC.

Clin Nutr. 2018 Feb 15. pii: S0261-5614(18)30014-1. doi: 10.1016/j.clnu.2018.01.013. [Epub ahead of print]

NOTÍCIES

La VI Jornada d'actualització de les malalties neurològiques més freqüents en casos clínics, se celebrarà aquest any a Tortosa

Després de la bona acollida de les edicions anteriors, aquest any les Jornades d'actualització en les malalties neurològiques més prevalents en casos clínics, se celebrarà a Tortosa el proper 26 d'octubre, a l'Aula Magna del Campus Terres de l'Ebre de la Universitat Rovira i Virgili. Com en ocasions anteriors, l'objectiu serà unir l'excel·lència en el contingut científic amb un format atractiu basat en la presentació de casos clínics. L'esdeveniment estarà coordinat pel Dr. Joan J. Baiges cap de servei de l'Hospital de Tortosa Verge de la Cinta.

Tot i que encara no està tancat el programa, es tractaran qüestions de la patologia vascular cerebral, les demències, la malaltia de Parkinson, l'epilèpsia, l'esclerosi múltiple, les cefalees i les malalties neuromusculars. La inscripció serà gratuïta i està dirigida a tots aquells professionals de l'àmbit sanitari interessats en la neurologia. Després de finalitzar la jornada s'ha programat una visita guiada al Cal Jueu. Convidem a tots els socis a que s'inscriguin a través de www.scn.cat.

Tancat el programa de la XXII Reunió Anual de l'SCN

Els propers 22 i 23 de maig se celebrarà la XXII Reunió de l'SCN i la seu serà de nou el World Trade Center de Barcelona. Com en les últimes reunions es tornarà a donar un protagonisme essencial als diferents grups d'estudi. Aquest any comptarem amb la novetat de la presentació a tota la societat del Grup d'Estudi de Residents, que segur que serà una peça fonamental per dinamitzar el congrés.

També es repetirà la fórmula, donada la bona acollida que va tenir en l'última edició, de "5 coses que hem de saber" de les diferents subespecialitats i la de "Controvèrsies", aquest cop centrades en l' Ictus i en les cefalees. Al contrari de l'any passat, aquests blocs obriran la reunió i precediran a la conferència "Lluís Barraquer", centrada en la malaltia de Parkinson i impartida pel Professor Anthony E. Lang, de la Universitat de Toronto i reconegut expert mundial en els trastorns de moviment.

Com en ocasions anteriors també es presentaran les diferents comunicacions orals i la sessió de pòsters. La data límit per enviar els resums de les mateixes és el 18 d'abril. També hi haurà diferents Simposis promocionats per la indústria farmacèutica.
La nit del dimarts 22 de maig tindrà lloc la segona edició del Neurosopar, després de l'èxit de la primera edició. Com en el primer sopar amb aquest format segur que hi haurà sorpreses que faran més amena la vetllada. Durant la mateixa també es repartiran els diferents premis de la societat (trajectòria professional, social, millor article, millor alumne del curs de residents i la beca de la Fundació SCN a un projecte de recerca).

El dimecres 23 de maig tindrà lloc l'assemblea de socis on es procedirà a la renovació parcial de la junta de la societat.

Com fa dos anys la XXII Reunió de l'SCN la seguirà XI conferència Barcelona- Pittsburgh, organitzada per la Fundació ACE i que s'estendrà del 23 al 25 de maig. De la mateixa manera que edicions anteriors, comptarà amb un programa de màxima actualitat impartit per experts de dins i fora del país. Els socis de l'SCN hi estem convidats www.scn.cat.

Col·laboració entre l'European Academy of Neurology (EAN) i l'SCN

Recentment a través del Dr. Jordi Díaz Manera, vocal de la Junta de l'SCN, s'ha contactat amb l'European Academy of Neurology (EAN) per a informar aquesta entitat sobre la naturalesa de la nostra societat, recalcant els seus més de 100 anys d'antiguitat, els seus més de 500 membres i l'alt nivell professional i científic de la neurologia catalana. Com a primer fruit d'aquest contacte, l'EAN ha inclòs la nostra reunió anual en el seu calendari oficial d'esdeveniments:

https://www.eanpages.org/event-calendar/

NOTÍCIES

Premis SOCIETAT CATALANA DE NEUROLOGIA

Com ja és habitual en edicions anteriors, durant la propera reunió de l'SCN es repartiran els premis anuals SCN- Fundació SCN. A l'espera que s'acabi el termini de lliurament de sol·licituds per a la beca destinada a finançar un treball de recerca, ja s'han aprovat per part de la Junta els premis Eduard Beltran Rubió a la trajectòria professional per al Dr. Josep Valls, el premi social Artur Galceran i Granés per la Fundació Miquel-Valls, i el premi a la millor alumne del curs de formació en neurologia per la Dra. Paula Marrero González, resident de Neurologia de l'Hospital de Sant Pau. El Premi AGUSTÍ CODINA PUIGGRÓS al millor article s'ha concedit Ex Aequo a l'article de la Dra. Maria Sepúlveda i a l'article de la Dra. Maria Carmona.

El **Dr. Josep Valls Solé** és tot un **referent de la neurologia i més específicament de la neurofisiologia dins i fora de Catalunya**. Per la seva unitat de l'Hospital Clínic han passat multitud d'estudiants, residents, i professionals que han pogut formar-se millor gràcies al seu gran nivell clínic i docent. A més el seu treball investigador ha estat ingent, amb més de 200 publicacions i la seva col·laboració en multitud de publicacions.

Per la seva banda, el **premi social** estarà **destinat a la Fundació Miquel-Valls**, fundació de capçalera en la feina per millorar la qualitat de vida de les persones afectades d'ELA i altres malalties de la motoneurona, així com als seus familiars, a més de promoure la recerca en aquest camp. En els seus 13 anys de recorregut, la fundació s'ha convertit en un veritable referent en com abordar de manera integral aquest tipus de malalties, no només a Catalunya sinó a tot l'estat.

FUNDACIÓ CATALANA D'ESCLEROSI LATERAL AMIOTRÒFICA
MIQUEL VALLS

Informació en relació al tractament amb nusinersen (Spinraza) en l'Atròfia Muscular Espinal

Arrel de l'aprovació per part de l'EMA (European Medicines Agency) del fàrmac nusinersen pel tractament de l'atrofia muscular espinal 5q (AME), el Ministeri de Sanitat ha aprovat finalment l'ús del fàrmac al territori espanyol (1 Març 2018).

Nusinersen és un oligonucleòtid antisentit que incrementa la producció de la proteïna SMN (en la seva forma completa i funcional) en malalts afectes d' AME 5q. Aquest és el primer fàrmac aprovat que ha demostrat que modifica l'evolució de la malaltia en una patologia que fins ara quedava orfe de tractament. Per aquest motiu amb aquesta recent aprovació ha sorgit una pressió emergent per part dels malalts afectats i un cert desconcert per part dels professionals sobre com s'haurà d'instaurar aquest tractament: criteris d'inclusió, centres, comitès avaluadors...

Tot i que som conscients que la informació disponible augmentarà amb els pas dels dies, a data d'avui el que ens ha fet arribat el CatSalut sobre l´ús d'aquest fàrmac al nostre territori és el següent:

- Els criteris clínics per a l'ús del Nusinersen seran els mateixos criteris d'inici, seguiment i discontinuació del protocol farmaco-clínic que s'ha establert per tot el Sistema Nacional de Salud, a través del"Ministerio de Sanidad" (pendent de publicar el protocol oficial definitiu).
- A través del Programa d'harmonització farmacoterapèutica, s'ha creat un grup d'experts que avaluarà de manera individualitzada totes les sol·licituds d'aquest medicament i es determinaran uns centres de referència per fer l'administració d'aquest medicament, el seguiment i el registre clínic dels pacients tractats. Està pendent definir el circuit que es farà servir pel tractament en adults.

A mesura que tinguem més informació us ho farem saber.

ESOC 2018 The Voice of Stroke in Europe
4th European Stroke Organisation Conference
16-18 May 2018 | Gothenburg, Sweden

Els propers 16 al 18 de maig se celebrarà a Gothenburg, la 4a Conferència de la European Stroke Organization a la qual han convidat a la Societat Catalana de Neurologia per ser-ne membre. L'objectiu de la Conferència és facilitar l'intercanvi d'experiències entre especialistes d'arreu del món sobre els accidents cerebrovasculars i on es discutiran els últims avenços en assajos clínics i tractament i prevenció de l'Ictus. L'SCN és la única societat internacional que n'és membre.

Més informació http://www.eso-conference.com/2018#.Wq-I_GrOUdU

Dra. Meritxell Gomis Cortina

Metge Adjunt Unitat Ictus Agut. Departament de Neurociències
Universitat Autònoma de Barcelona
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Badalona

BIOGRAFIA

Dra. Meritxell Gomis Cortina
Barcelona, 1967

Vaig decidir estudiar Medicina tot i que la meva segona opció era Periodisme. Vaig escollir la Universitat Autònoma de Barcelona pel fet de considerar-la un espai potencialment més enriquidor perquè en aquest hi convergien persones amb diferents interessos en l'àrea del coneixement. Posteriorment vaig cursar la meva residència en Neurologia a l'Hospital del Mar de Barcelona. El meu interès per la patologia vascular cerebral va començar ja durant aquest període, i vaig ser còmplice dels grans canvis en l'abordatge de l'ictus; posada en marxa de la Unitat d'Ictus, tractament amb trombòlisis per via endovenosa, co-investigadora en assajos clínics randomitzats internacionals, projectes acadèmics i membre de xarxes d'investigació entre d'altres. A l'inici del 2008 vaig deixar l'Hospital del Mar per incorporar-me al Grup de Patologia Vascular Cerebral de l'Hospital Germans Trias i Pujol on estic actualment. A l'Hospital del Mar hi tinc no sols companys sinó bons amics i em plau haver contribuït amb un projecte FIS "Registre BasicMar" que és vigent i eina útil per la seva recerca.

Com deia, el gener del 2008 em vaig incorporar com adjunta del Servei de Neurologia de l'Hospital Germans Trias i Pujol on un il·lusionant projecte em va captivar. Després de viure la primera revolució en el tractament de l'ictus agut, ara i sota la direcció d'Antoni Dávalos i amb el seu engrescador equip, em convidaven a participar entre altres projectes a la implementació del tractament endovascular, la nova revolució en el tractament de l'ictus agut. En aquests deu anys hem assolit fites molt importants en benefici dels pacients amb ictus aguts; implementació del tractament endovascular amb el suport d'un assaig clínic, el REVASCAT dissenyat i dirigit per l'Antoni Dávalos i fet a Catalunya, utilització d'un sistema de telemedicina (Teleictus 2.0), sistema de guàrdies localitzades per l'ictus agut dins del Programa Corporatiu de l'ICS, formació en ecocardiografia pel desenvolupament del EcoScan entre d'altres.

En el camp de la recerca he estat investigadora principal en més de deu assajos clínics i co-investigadora també en més de deu. Des de la meva incorporació he estat sempre membre d'una xarxa de recerca (AGAUR, RENEVAS, INVICTUS). He participat i participo en estudis acadèmics tant finançats com no finançats. El 2012, vaig llegir, a l'HGTiP, la meva tesi doctoral sobre malaltia cerebral vascular de petit vas. En conjunt, tinc prop de setanta publicacions, la majoria en revistes del primer i segon quartil i un factor H de 20.

En el camp de la docència, des de finals de 2015 sóc tutora de residents de Neurologia i col·laboro en la docència de residents d'altres especialitats que passen pel nostre servei i d'estudiants de Medicina.

Des del 2016 sóc coordinadora del grup de vascular de la Societat Catalana de Neurologia, per a qui, en aquest moment, estic liderant la generació d'unes noves Guies de les Malalties Vasculars Cerebrals.

En resum, la meva dedicació a les Malalties Vasculars Cerebrals, neix ja durant la residència i m'hi he dedicat primer a l'Hospital Universitari del Mar i des de fa 10 anys a l'Hospital Germans Trias i Pujol, on espero anar aconseguint moltes fites i reptes que m'il·lusionin.

En primer lloc, moltes gràcies per accedir a aquesta entrevista.

Què la va fer decidir a dedicar-se a la Neurologia i posteriorment dedicar-se a l'estudi de les malalties cerebrovasculars?

Mentre vaig cursar els estudis de la llicenciatura de Medicina i, concretament, a partir del quart curs de carrera on ja s'imparteixen les assignatures que fan referència a les diferents especialitats mèdiques i quirúrgiques, vaig ser conscient que la Neurologia tenia, entre d'altres, una

característica que em resultava especialment atractiva i era que, coneixent bé l'anatomia, podies deduir on residia el problema que ocasionava la malaltia, és a dir, era una àrea del coneixement on la lògica és fonamental. Per tant, a l'hora d'escollir a què em volia dedicar no vaig tenir dubtes. Posteriorment, un cop començada la residència tot em va portar a dedicar-me a les malalties vasculars cerebrals. Probablement, un punt decisiu va ser el fet d'haver participat des del seu inici al desenvolupament de l'abordatge de l'ictus agut (Unitats d'Ictus, trombòlisi endovenosa...).

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

Des del meu punt de vista, a part dels coneixements adquirits, és fonamental la formació continuada, doncs és una àrea en constant evolució en la qual, estar al dia, és fonamental. Per tant, la curiositat per anar més enllà en el coneixement és una característica que valoro positivament. Però sobretot valoro l'honestedat i empatia, que són importants per dedicar-se a les neurociències o a qualsevol feina.

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

Sens dubte, els canvis més importants que he viscut en la meva vida professional fins al moment són la implantació de les Unitats d'Ictus Agut i els tractaments de reperfussió, en primer lloc, la trombòlisi endovenosa i, posteriorment, el tractament endovascular.

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

Jo vaig tenir la sort d'un cop acabada la meva residència a l'Hospital del Mar, poder continuar la meva formació al mateix hospital, inicialment amb una beca i, posteriorment, amb una vinculació amb l'hospital on, com ja explicava prèviament, vaig col·laborar en el desenvolupament del nou abordatge en l'ictus agut.

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

Idealment s'hauria de, per una banda, incidir en el camp de la prevenció primària amb programes educatius poblacionals per tal de poder reduir la incidència i prevalença de la patologia vascular cerebral i, per altra banda, seria important avançar en mètodes diagnòstics i terapèutics que puguin millorar el pronòstic dels pacients amb ictus.

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

Un d'ells és la posada en marxa del "Registre BasicMar", actualment vigent i que va començar el 2005, que permet la recollida de totes les dades (demogràfiques, clíniques, d'exploracions complementàries, diagnòstiques i pronòstiques) juntament amb recollida de mostres per seroteca i genoteca de tots els pacients que consulten a l'Hospital del Mar amb un ictus agut, tant si ingressen o són donats d'alta des d'urgències. Aquesta eina em va permetre desenvolupar el projecte que va generar la meva tesi doctoral. D'altres són la meva participació en el desenvolupament del tractament endovascular en l' ictus agut.

Quina creu que ha de ser l'estratègia adequada perquè la neurologia tiri endavant en un moment de crisis com l'actual? Té alguna fórmula magistral?

Malauradament, els recursos que es destinen per la investigació en general i per neurologia en particular són molt insuficients, però sovint és la il·lusió i esforç dels professionals que permet avançar en el coneixement.
No tinc fórmules magistrals, però crec que s'haurien de fer esforços per incrementar i retenir el talent.

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

Imagino que el camp en el qual segur hi haurà canvis importants serà en la implementació de noves tecnologies que permetran diagnòstics més ràpids i precisos. Probablement, mitjançant estudis genètics, es pugui conèixer, previ al seu desenvolupament, l'existència o el desenvolupament de les malalties i potser també es puguin fer modificacions genètiques que evitin la seva aparició.

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

Tinc dos fills, el Jaume, de disset anys que ara està fent primer de batxillerat, i la Júlia, de tretze que ara fa primer d'ESO. No sembla que cap dels dos tingui la intenció de dedicar-se a la Medicina. El Jaume té com a preferència el món dels audiovisuals, concretament la fotografia per la que en té la mà trencada, i la Júlia encara no s'ha definit clarament.
En qualsevol cas sempre els recolzaré en allò que vulguin fer i el meu consell és que triïn allò que els agradi.

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

Si pogués, m'agradaria traslladar-me a altres temps i, per tant, un personatge amb qui m'agradaria conversar seria en Thomas Willis.
Em passo els dies valorant trombus que es localitzen a les arteries que formen part del polígon de Willis i explicant a estudiants, pacients i familiars les bondats del polígon per, de vegades, garantir que el flux de sang arribi per aquest sistema de col·laterals.

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

"Primum non nocere". És una locució llatina que es tradueix en català per «primerament, no noure». El verb «noure» és sinònim de fer mal. En realitat és un derivatiu directe del llatí "nocere" que està associat amb l'adjectiu nociu. Es tracta d'una màxima que es va aplicar ja al camp de la medicina i atribuïda al metge grec Hipòcrates.

A quina ciutat li agradaria viure?

Sens dubte, una de les coses que més m'agraden és viatjar.

Hi ha moltes ciutats al món on segur em sentiria molt a gust vivint, però, si n'he d'escollir una, doncs trio la meva ciutat, Barcelona, on visc des de sempre. Vaig néixer a l'Eixample i des que em vaig casar visc a Gràcia, el meu barri preferit de la ciutat.

Recomani'ns un llibre.

Del meu pare vaig aprendre'n moltes coses, entre elles, l'amor per la lectura. Sempre el vaig veure llegir, sovint més d'un llibre alhora, mai no he conegut ningú amb aquesta passió per les lletres.
Hi ha molts llibres que m'han agradat, però en recordo un que em va atrapar força. El títol és "Wild Swans" o "Cignes Salvatges" de l'escriptora xinesa Jung Chang. Relata la història amb caràcter autobiogràfic, de l'evolució de la societat xinesa des de 1909 amb la dictadura de Kuomintang passant per l'arribada del comunisme de Mao el 1948 i fins a la seva mort al 1976, que dóna peu a un context de liberalització dins del règim comunista encapçalat per Deng Xiaoping. El fil conductor són tres dones d'una mateixa família que es veuen sotmeses a dos règims diferents, però igualment repressius. En llegir-lo pensava que diferent és la vida en un mateix moment en les diferents parts del nostre planeta, doncs, la meva àvia, podria haver estat una concubina si hagués nascut a Yixian.

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

Crec que les Neurociències són una part molt potent de la Medicina a Catalunya i que, Catalunya, té un nivell d'excel·lència en Neurologia que no té res a envejar a la Neurologia d'altres indrets del món. De fet, el Llibre "Història de la Neurologia Catalana" ho explica magníficament. Per tant, i tenint en compte que l'alt nivell no solament no ha disminuït, ben al contrari ha anat augmentant malgrat les dificultats en els recursos econòmics, veig el seu futur amb esperança.
Tot i que jo em dedico ja des dels meus inicis a la patologia vascular cerebral, he vist com s'han produït avenços importants en tots els camps de la Neurologia, per tant, la meva impressió és que se seguirà en aquesta línia ascendent.

Dra. Judith Navarro Otano
Vocal Junta SCN
Hospital Clínic
Barcelona

DISCUSSIÓ DEL CAS

ÉS EL QUE SEMBLA?

Dr. Gerard Mayà
Resident de 2n any
Hospital Clínic
Barcelona

Dr. Alejandro Rodríguez
Resident de 2n any
Hospital Clínic
Barcelona

En resum, es tracta d'una noia jove manidextra amb antecedent patològic de migranya sense aura i antecedent familiar de primer grau d'epilèpsia. Presenta una cefalea pulsativa occipital moderada intermitent de 7 dies que ocasionalment s'acompanya de vòmits i que li recorda les seves migranyes; en aquesta ocasió però, s'afegeixen fotòpsies visuals autolimitades de nova aparició. Acut per un quadre d'inici sobtat que inicia amb aquesta cefalea acompanyada d'afectació sensitiva progressiva, seguida d'afectació motora de l'hemicós dret amb posterior afectació del llenguatge. En l'estudi complementari destaca un TC basal normal i un dèficit de perfusió amb empobriment de la trama vascular en l'hemisferi esquerre superficial però no profund, amb absència de correspondència amb un territori vascular, ja que s'afecten territoris distals de com a mínim artèries cerebrals anterior i mitja. No s'objectiva cap oclusió de gran vas. La cefalea remet amb analgèsia convencional (no s'usa corticoteràpia) i la focalitat neurològica remet en poques hores, s'autolimita.

Diagnòstic diferencial

El temps és cervell i el primer que es descarta és un **accident isquèmic agut**, principalment donats els resultats de la neuroimatge, sense oclusió de gran vas ni afectació d'un territori vascular. La pacient no es beneficiaria d'un tractament de reperfusió. Un 5-30% de les focalitats ictals són mímics d'un ictus (1). A la vegada, no s'aprecia cap lesió estructural (tumor, abscés...). La manca de rigidesa nucal i febre, l'autolimitació de la focalitat, la no elevació dels reactants de fase aguda analítics i el TC basal inicial normal fan improbable sospitar d'inici **una encefalitis o meningoencefalitis infecciosa o autoimmune**, un conjunt de diagnòstics on el tractament precoç esdevé fonamental.

Una **crisi comicial** podria explicar una focalitat neurològica progressiva autolimitada. La freqüència d'epilèpsia en migranyosos és més alta i viceversa, tot i que aquesta associació no està ben entesa. La cefalea com a símptoma destacat tampoc va a favor del diagnòstic de crisi epilèptica, només entre un 0.3-2.8% de les crisis comicials presenten cefalea concomitant (2). En un estat post-crític podria objectivar-se un dèficit de perfusió focal, però en el moment ictal, en cas de presentar una perfusió alterada, n'esperaríem un augment i no una disminució (3).

En l'actual classificació de cefalees de la societat de cefalees internacional, la "International Classification of Headache Disorders 3rd edition beta version" (ICHD3-Beta) (4), publicada el 2013, s'inclou la cefalea **"aura migranyosa que desencadena crisi epilèptica"**, és a dir, una crisi comicial com a complicació d'una migranya. En tot cas, la cronopatologia de la cefalea, que dura 7 dies, amb l'aparició de les fotòpsies i la nova focalitat entremig del dolor, no fa pensar que aquests símptomes associats a la cefalea puguin ser aures migranyoses per criteri temporal; aparentment semblen fenòmens més aviat concomitants. A més, l'aura visual més típica seria al centre del camp visual i no en hemicamp dret, i típicament en forma de zig-zag o fortificació. Per altra banda, estan descrites dues entitats com a cefalea atribuïda a una crisi epilèptica: l'hemicranea epilèptica i la cefalea postictal. La primera té com a criteri l'aparició concomitant amb la crisi i la segona durant les tres hores posteriors a la finalització de la crisi (5) pel que queden descartades aquestes entitats. Tot i no trobar-se en la classificació ICHD3-Beta, està descrita la **cefalea preictal**, que apareix almenys 5 minuts abans de la crisi. És ipsilateral a l'hemisferi afecte, descrita en epilèpsies temporals i en menor freqüència frontals (6), però no encaixa en la nostra pacient, de localització occipital no lateralitzada. Així doncs, es descarta raonablement l'etiología comicial, almenys no és la primera sospita diagnòstica.

Una **migranya amb aura** podria explicar les fotòpsies, l'alteració sensitiva i l'afàsia però no la debilitat motora (4). Els subtipus de migranya que poden presentar hemiparèsia són la **migranya hemiplègica** i la **migranya hemiplègica familiar** (a vegades es presenta de forma esporàdica). Segons els criteris diagnòstics d'ambdues entitats podria ser una d'elles el diagnòstic si bé en la pròpia classificació ICHD-3 (vegeu criteris diagnòstics en l'annex) recomanen realitzar una punció lumbar per descartar una síndrome d'HaNDL ("Headache And Neurological Deficits with cerebrospinal fluid Lymphocytosis") (4).

La **síndrome d'HanDL**, d'etiologia desconeguda, va ser descrita l'any 1981 per Bartleson et al (7). El 2011 s'havien descrit aproximadament uns 100 casos d'aquesta entitat (8). Típicament consisteix en episodis migranyosos (d'1 a 12) acompanyats, és a dir, concomitantment, de focalitat neurològica, incloent-hi hemiparestesia/hipoestèsia (78%),

hemiparèsia (56%) i/o disfàsia (60%), ocasionalment amb símptomes visuals positius (12%). Els dèficits neurològics solen durar hores però poden perllongar-se >24h. Típicament presenta limfocitosis en líquid cefaloraquidi (>15 leucòcits) i hiperproteinorràquia (96%). Es resol espontàniament abans de 3 mesos (vegeu criteris diagnòstics en l'annex). Apareix més freqüentment en homes, habitualment en edats compreses entre 15 i 40 anys. L'afectació sensorial típicament comença a una mà i progressa ipsilateral pel braç, cara fins a la llengua, respectant habitualment tronc, extremitat inferior ipsilateral i extremitats contralaterals. Rarament es pot acompanyar de clínica oftalmològica molt variada: visió borrosa, fotofòbia, papil·ledema, hemianòpsia homònima o oftalmoparesia (4, 8). Està descrita la hipoperfusió focal transitòria amb TC-perfusió i l'estretament focal arterial en angio-TC, també detectat per Doppler Transcraneal com a vasoespasme, just les troballes del nostre cas clínic (4, 9). S'han reportat casos amb reversió completa de l'oligoèmia al cap de 36 hores,(9). La RM no mostra alteracions i en EEG s'objectiva alentiment focal delta-theta sense activitat epileptiforme (4, 8).

És a dir, que tant per cronopatologia, amb una cefalea que pot durar fins a 2-3 mesos amb focalitat concomitant, com per la neuroimatge, amb dèficit de perfusió i estretament arterial focal, la sospita principal és una síndrome d'HaNDL. El seu tractament és simptomàtic i el pronòstic benigne.

Quina prova diagnòstica fa falta per arribar al diagnòstic del cas?

Una punció lumbar. Si la bioquímica mostra leucocitosis limfocítica (>15 leucòcits) amb estudi microbiològic negatiu, l'orientació diagnòstica és una síndrome d'HaNDL.

És també convenient realitzar una **RM cerebral amb angio-RM** per descartar alteracions estructurals o vasculars no visibles en el TC craneal inicial i un **EEG** per descartar activitat epileptiforme, encara que no sigui la principal sospita.

ANNEX

Criteris diagnòstics ICHD-3Beta de les migranyes del diagnòstic diferencial i de la síndrome HaNDL

Aura migranyosa que desencadena crisi epilèptica

Crisi desencadenada per un atac de migranya amb aura. Criteris diagnòstics:

A) Una crisi que compleix els criteris diagnòstics per a un tipus d'atac epilèptic que compleix B.
B) succeeix en un pacient amb migranya que inicia durant o <1h després de la migranya.
C) No s'explica millor per cap altre diagnòstic de la ICHD-3.

Migranya hemiplègica

Migranya amb aura que inclou debilitat motora. Criteris diagnòstics:

A) Atacs que compleixen els criteris de migranya amb aura i compleixen B
B) L'aura compleix ambdues característiques:
    a. Debilitat motora totalment reversible
    b. Símptomes visuals, sensorials i/o afectació del llenguatge totalment reversible

Migranya hemiplègica familiar

Criteris diagnòstics:

A) Compleix criteris de migranya hemiplègica.
B) Presenta almenys un familiar de primer o segon grau amb migranya amb aura amb afectació motora

Síndrome d'HaNDL

Criteris de diagnòstic:

A) Episodis de cefalea de tipus migranyós que compleix els criteris B i C
B) Compleix ambdues afirmacions següents:
    1. Acompanyada o poc abans de l'aparició d'almenys un dels següents dèficits neurològics transitoris de > 4 hores: hemiparestesia, disfàsia, hemiparèsia
    2. Associada a pleocitosis limfocítica en el líquid cefaloraquidi (> 15 cèl·lules blanques per µl), amb estudis etiològics negatius
C) Evidències d'una o ambdues de les següents
    1. El mal de cap i els dèficits neurològics transitoris s'han desenvolupat o han empitjorat significativament en relació temporal amb l'aparició o empitjorament de la pleocitosi limfocítica CSF, o han conduït al seu descobriment.
    2. El mal de cap i els dèficits neurològics transitoris han millorat significativament en paral·lel amb la

millora de la pleocitosi limfocítica CSF

D) No és millor comptable per un altre diagnòstic de l'ICHD-3

BIBLIOGRAFIA

(1) Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: The brain attack study. Stroke. 2006;37:769–75

(2) Forderreuther S, Henkel A, Noachtar S, Straube A. Headache associated with epileptic seizures: epidemiology and clinical characteristics. Headache 2002;42:649–655

(3) Sanghvi D et al. Stroke mimic: Perfusion magnetic resonance imaging of a patient with ictal paralysis. J Postgrad Med. 2016 Oct-Dec; 62(4): 264–266

(4) Headache classification Comitte of the International Headache Society (HIS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013. 33 (9) 629-808

(5) Wook D, Kun Set al. Headache and Epilepsy. J Epilepsy Res. 2017 Jun; 7(1): 7–15

(6) Caminero A et al. Vínculos existentes entre cefalea y epilepsia: terminología y conceptos actuales. Neurología 2014

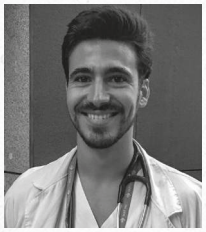
(7) Bartleson JD, Swanson JW et al. A migrainous syndrome with cerebospinal fluid pleocytosis. Neurology 1981; 31:1257-1262

(8) Çoban, Arzu et al. Syndrome of Headache Accompanied with Transient Neurologic Deficits and Cerebrospinal Fluid Lymphocytosis. Noro Psikiyatr Ars. 2013

(9) Burke MJ, Lamb MJ et al. Unique CT Perfusion Imaging in a Case of HaNDL: New Insight into HaNDL Pathophysiology and Vasomotor Principles of Cortical Spreading Depression. Headache, 2016 00:00-00

RESOLUCIÓ DEL CAS

ÉS EL QUE SEMBLA?



Dr. José María González de Echávarri
Resident de 3r any
Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau
Barcelona

Dra. Paula Marrero González
Resident de 3r any
Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau
Barcelona

En resum, es tracta d'una pacient de 28 anys sense antecedents d'interès, excepte migranya episòdica de baixa freqüència, que consulta per una focalitat neurològica aguda (hemihipoestèsia dreta i afàsia fonamentalment), que havia estat precedida els dies anteriors per cefalea de característiques migranyoses. A la neuroimatge (TC, angioTC i TC perfusió) destacava l'absència de lesions agudes o oclusions vasculars, amb una alteració dels mapes de perfusió en l'hemisferi cerebral esquerre que afectava diferents territoris vasculars. La clínica de la pacient va anar millorant fins a la pràctica resolució del dèficit neurològic després d'unes 5 hores, persistint cefalea moderada.

Davant una focalitat neurològica aguda, la primera etiologia a descartar és la neurovascular. En la nostra pacient, les alteracions dels mapes de perfusió en absència d'oclusió de gran vas, fan improbable aquesta etiologia. En canvi, la cefalea de característiques migranyoses, juntament amb la focalitat neurològica transitòria i l'alteració de la neuroimatge són claus per a la nostra sospita diagnòstica, tal com veurem més endavant.

Durant la seva estada al servei d'Urgències, estant la pacient amb lleu cefalea, presenta un augment de la temperatura corporal a 38 °C, per la qual cosa es decideix realitzar una punció lumbar per descartar l'etiologia infecciosa. L'estudi de LCR mostra una hiperproteïnorràquia lleu, amb proteïnes de 1,05 g/L (0,15-0,45 g/L), amb la resta de bioquímica sense alteracions. A més, destaca la presència de 126 cèl·lules / mm3 amb predomini de limfòcits (86%). L'estudi microbiològic (tinció de Gram i estudi d'herpes-virus) no presentava alteracions.

Per tant, davant la presència de cefalea de característiques migranyoses, focalitat neurològica transitòria i pleocitosi del LCR (en absència d'altres alteracions), ens permet diagnosticar el nostre pacient amb la síndrome d'HaNDL (Headache and Neurological Deficit with Lymphocytosis) o, traduint al català, Cefalea Transitòria i Dèficits Neurològics amb Limfocitosis de Líquid Cefaloraquidi.

La síndrome d'HaNDL és una malaltia de curs benigne i poc freqüent. Es dóna principalment entre la tercera i quarta dècades de la vida, sense tenir un clar predomini de sexe. Es caracteritza per la presència d'una cefalea generalment hemicrània, pulsàtil, d'intensitat moderada / greu acompanyada de dèficits neurològics (hemiparèsia, hemihipostesia i / o afàsia), de naturalesa transitòria que dura més de 4 hores. És característic la pleocitosi limfocítica (> 15 limfòcits / ml) en l'estudi de LCR.

La seva etiopatogènia és encara desconeguda. Els estudis amb SPECT, TC de perfusió i Doppler transcranial suggereixen una fisiopatologia similar a la de la migranya. En els estudis amb SPECT i TC de perfusió s'han demostrat àrees, focals o extenses, de descens de flux cerebral (correlacionades amb el dèficit neurològic), suggestius d'un mecanisme de depressió cortical propagada similar al proposat per a la migranya. També s'ha suggerit una etiologia viral o inflamatòria. Sembla que en bona part dels casos descrits en la literatura, existeix una infecció o inflamació desencadenant, amb la presència de pròdroms infecciosos els dies anteriors. S'ha postulat que durant una infecció viral, es produeixen anticossos contra antígens neuronals o vasculars que causen una leptomeningitis / vasculitis asèptica.

Clínicament, la focalitat neurològica més habitual és la presència d'hemiparèsia, hemihipostesia o afàsia. És més rar la presència de fotòpsies, hemianòpsies o altres alteracions visuals. La cefalea sol ser moderada o greu i, generalment, pulsàtil. Els pacients poden presentar episodis recurrents, encara que generalment desapareguin al cap de 3 mesos. Una característica típica d'aquesta síndrome és l'asimetria en el territori afectat cerebral, limitant-se generalment a un hemisferi. L'hemisferi cerebral esquerre sol ser més afectat (un 80% dels casos).

En relació a les proves complementàries, és habitual trobar, tal com hem esmentat anteriorment, alteracions en estudi SPECT i TC de perfusió. S'han descrit també canvis en EEG (no es va realitzar en el cas del nostre pacient), consistents amb problemes aguts (ritmes delta o theta). L'estudi de LCR mostra la pleocitosi limfocítica característica amb normalitat dels estudis microbiològics.

El diagnòstic de la síndrome d'HaNDL és d'exclusió. El seu principal diagnòstic diferencial és amb l'ictus. L'aparició lenta i progressiva, en lloc de brusca, del dèficit neurològic al llarg de minuts, acompanyat de cefalea, en un adult jove sense factors de risc vascular aniria més a favor d'aquesta síndrome.

També s'ha de fer un diagnòstic diferencial amb la migranya amb aura prolongada. En aquest sentit, la pleocitosi amb limfocitosis és característica de la síndrome d'HaNDL. Per altra banda, les alteracions en la neuroimatge que es poden objectivar en les migranyes solen desaparèixer a les 24 hores, mentre que en la síndrome d'HaNDL es prolonguen en el temps, podent restar setmanes.

Una vegada s'estableix el diagnòstic de síndrome d'HaNDL, el tractament és simptomàtic, especialment del dolor. No existeix cap tractament específic. És una malaltia de curs autolimitat i amb bon pronòstic, amb una presentació clínica variable i de la qual l'etiopatogènia continua sent un enigma.

En el cas del nostre pacient, es va obtenir una resolució total del quadre neurològic al cap de 48 hores. Un RM cerebral realitzada al cap de tres dies del quadre inicial, va evidenciar persistència lleugera de l'alteració dels mapes de temps de perfusió a l'hemisferi cerebral esquerra, encara que menys evident que en l'estudi TC perfusió anterior. Actualment, sis mesos després, la pacient no ha tornat a presentar episodis similars.

REFERÈNCIES

(*) Valença MM, et al. Alice in Wonderland Syndrome, Burning Mouth Syndrome, Cold Stimulus Headache, and HaNDL: Narrative Review. Headache. 2015 Oct;55(9):1233-48

(*) Burke MJ, Lamb MJ, Hohol M, Lay C. Unique CT Perfusion Imaging in a Case of HaNDL: New Insight into HaNDL Pathophysiology and Vasomotor Principles of Cortical Spreading Depression. Headache 2017; 57:129

(*) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33:629

(*) Babi MA, Applebee A, Shapiro R, Waheed W. Syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis presenting as acute neurological emergencies. Cephalalgia 2017; 37:284

(*) Barón J, Mulero P, Pedraza MI, et al. HaNDL syndrome: Correlation between focal deficits topography and EEG or SPECT abnormalities in a series of 5 new cases. Neurologia 2016; 31:305

(*) Gonçalves D, Meireles J, Rocha R, et al. Syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL): a pediatric case report. J Child Neurol 2013; 28:1661

(*) Erdağ E, Çelebisoy N, Yüceyar AN, et al. Antibodies to DNA repair proteins in headache with neurological deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL) patients. Acta Neurol Belg 2015; 115:137

(*) Guillan M, DeFelipe-Mimbrera A, Alonso-Canovas A, et al. The syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis mimicking an acute stroke. Eur J Neurol 2016; 23:1235

(*) Emond H, Schnorf H, Poloni C, et al. Syndrome of transient headache and neurological deficits with CSF lymphocytosis (HaNDL) associated with recent human herpesvirus-6 infection. Cephalalgia 2009; 29:487

(*) Gómez-Aranda F, Cañadillas F, Martí-Massó JF, et al. Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis. A report of 50 cases. Brain 1997; 120 (Pt 7):1105

EL RACÓ LITERARI

Dr. Adrià Arboix
Editor Ajunt
Servei de Neurologia
Hospital Sagrat Cor
Barcelona

ANTONIO GRAMSCI

(1891-1937)
Escriptor, polític i filòsof italià d'origen sard

Odio als indiferents *

"Odio als indiferents. Crec que viure vol dir prendre partit. Qui veritablement viu, no pot deixar de ser ciutadà i partisà. La indiferència i l'abúlia són parasitisme, són covardia, no vida. Per això odio als indiferents.

La indiferència és el pes mort de la història. La indiferència opera potentment en la història. Opera passivament, però opera. És la fatalitat; allò amb que no es pot comptar. Torça programes, i arruïna els plans millor concebuts. És la matèria bruta desbaratadora de la intel·ligència.

El que succeïx, el mal que s'abat sobre tots, esdevé perquè la massa dels homes abdica de la seva voluntat, permet la promulgació de lleis, que només la revolta podrà derogar; consenteix l'accés al poder d'homes, que només un amotinament aconseguirà després enderrocar.

La massa ignora per despreocupació; i llavors sembla cosa de la fatalitat que tot i a tots atropella: al que consenteix, el mateix que al que dissenteix, al que sabia, el mateix que al que no sabia, a l'actiu, el mateix que a l'indiferent. Alguns ploriquejen piadosament, uns altres blasfemen obscenament, però ningú o molt pocs es pregunten: si hagués tractat de fer valer la meva voluntat, hauria passat el que ha passat?

Odio als indiferents també per això: perquè em fastigueja el seu ploriqueig d'eterns innocents. Demano comptes a cadascun d'ells: com han escomès la tasca que la vida els ha posat i els posa diàriament, què han fet, i especialment, què no han fet. I em sento en el dret de ser inexorable i en l'obligació de no malbaratar la meva pietat, de no compartir amb ells les meves llàgrimes.

Sóc partisà, estic viu, sento ja en la consciència dels de la meva part el pols de l'activitat de la ciutat futura que els de la meva part estan construint. I en ella, la cadena social no gravita sobre uns pocs; res del que en ella passa és per ventura, ni producte de la fatalitat, sinó obra intel·ligent dels ciutadans. Ningú en ella està mirant des de la finestra el sacrifici i la sagnia dels pocs. Visc, sóc partisà. Per això odio a qui no pren partit, odio als indiferents".

* Extracte publicat a *La Ciudad Futura*, revista cultural (11 de febrer de 1917)

MARTIN NIEMÖLLER

(1892-1984)
Pastor luterà alemany i poeta

Als die Nazis die Kommunisten holten *

Als die Nazis die Kommunisten holten,
habe ich geschwiegen;
ich war ja kein Kommunist.

Als sie die Sozialdemokraten einsperrten,
habe ich geschwiegen;
ich war ja kein Sozialdemokrat.

Als sie die Gewerkschafter holten,
habe ich nicht protestiert;
ich war ja kein Gewerkschafter.

Als sie die Juden holten,
habe ich nicht protestiert;
ich war ja kein Jude.

Als sie mich holten,
gab es keinen mehr, der protestieren konnte.

** Original*

Quan els nazis vingueren pels comunistes *

Quan els nazis vingueren pels comunistes,
no vaig aixecar la veu.
Jo no era pas comunista.

Quan empresonaren els socialdemòcrates,
no vaig aixecar la veu.
Jo no era socialdemòcrata.

Quan vingueren pels sindicalistes,
no vaig aixecar la veu.
Jo no era pas sindicalista.

Quan vingueren rere els jueus,
no vaig protestar,
Jo no n'era, de jueu.

Ara vénen per mi.
I no hi ha ningú que aixequi la veu.

** Traducció*

ABJURACIÓ DE GALILEU

(1564-1642)

El 22 de juny del 1633, Galileu fou portat, en mula i amb hàbit de penitència al convent de Santa Maria sopra Minerva, on se li llegí la sentència que el declarava sospitós d'heretgia.

La declaració acabava dient: ens alegrem que siguis absolt sempre que, prèviament, amb cor sincer i fe infinita, davant nosaltres, abjuris, maleeixis i detestis els esmentats errors i heretgies contraris a la catòlica i apostòlica Església de la forma i manera que nosaltres t'imposem.

Era condemnat, doncs, a abjurar, a reclusió formal en aquest Sant Ofici -que no complí per edat- i a resar durant tres anys un cop per setmana, set salms expiatoris.

El text de l'Abjuració és el següent:

"Jo, Galileu, fill del difunt Vicenzo Galileu, florentí, de setanta anys d'edat, acusat davant aquest tribunal i agenollat davant vostre, Eminentíssims i Reverendíssims Senyors Cardenals, Inquisidors Generals contra l'herètica perversitat en tota la comunitat cristiana, tenint davant els meus ulls i tocant amb les meves mans els Sagrats Evangelis, juro que sempre he cregut, crec i amb l'ajut de Déu creuré en el futur tot allò que sosté, predica i ensenya la Santa Església Catòlica i Apostòlica; després, però, havent-me estat ordenat per aquest Sant Ofici que abandoni totalment la falsa noció que el Sol és el centre del món i que no es mou i que la Terra no és el centre del món i es mou, així com no haig de sostenir, defensar ni ensenyar de cap manera ni oralment ni per escrit aquella falsa doctrina; després d'haver-me estat notificat que aquesta doctrina era contrària a les Sagrades Escriptures, vaig gosar escriure i imprimir un llibre en el qual exposava aquesta doctrina ja condemnada, i vaig aportar arguments de gran força a favor seu, sense, però, presentar cap solució per a ells. I per això el Sant Ofici ha declarat que en contra meva hi ha vehements proves d'heretgia; és a dir, que he sostingut que el Sol és el centre del món i immòbil, mentre que la Terra no n'és el centre i es mou. Per tant, amb el desig d'esborrar de les ments de Vostres Eminències i de tots els fidels cristians aquesta vehement sospita, justament concebuda contra mi, amb cor sincer i una fe que no fingeixo, abjuro, maleeixo i detesto els errors esmentats i les esmentades heretgies i en general, qualssevol errors, heretgies i sectes contraris a la Santa Església i juro que, en el futur, mai més no tornaré a dir i a afirmar res de paraula o per escrit que pogués donar lloc a semblant sospita de mi. És més, si conec algun heretge o alguna persona sospitosa d'heretgia, la denunciaré a aquest Sant Ofici o a l'Inquisidor o a l'Ordinari del lloc on em trobi. Juro també, i prometo complir i observar en la seva integritat totes les penitències que m'han estat imposades, o que puguin ésser-ho més endavant, per aquest Sant Ofici.

I en el cas, que Déu no ho vulgui, que infringeixi qualsevol d'aquests juraments o promeses, em sotmeto a tots els càstigs i penes imposats i promulgats en els cànons sagrats i en altres constitucions generals o particulars contra aitals delinqüents. Així m'ajudin Déu i aquests Sants Evangelis que toco amb les mans.

Jo l'esmentat Galileu Galilei ha abjurat, jurat, promès, i m'he obligat com figura més amunt; i com a fe de la veritat he subscrit la present cèdula d'absolució, paraula per paraula, en el convent de Minerva, aquest 22 de juny del 1633".

PRIMERA DESCRIPCIÓ CLÍNICA DE LA DISTONIA GENERALITZADA

El 2013 la Societat Catalana de Neurologia, que aleshores m'honorava a presidir, es complagué a commemorar el record d'en Lluís Barraquer Roviralta (1855-1928) atorgant el seu nom al Premi de Membre d'Honor de la Societat així com a la Conferència Plenària Magistral de la seva Reunió Anual. Tot i constar-nos que el savi neuròleg no era amant d'oripells, vam considerar que era un merescut homenatge per a qui va ser, no només el genearca de la branca dels Barraquer neuròlegs, sinó també, àmpliament reconegut com el fundador de la neurologia clínica catalana i hispànica (1).

Són aportacions del nostre gran mestre a la medicina, i a la neurologia, universal "la malaltia de Barraquer" o de Barraquer-Simons o lipodistròfia progressiva (1906); "el signe del contrast de Barraquer", per abolició del reflex muscular profund amb exaltació de la reacció idiomuscular; "el reflex de prensió del peu de Barraquer" (1921). Probablement una de les seves aportacions més originals fou la primera descripció clínica d'una distonia generalitzada, que publicà a la Gaceta Médica Catalana el 1897. Aquesta revista feia especial defensa del mètode experimental com a guia del coneixement mèdic i es consolidà de 1878 al 1921 com a estendard de la medicina positivista d'arrels franceses i germàniques, basada en el lligam entre l'anatomia i la fisiologia amb la patologia, i en l'apropament anatomoclínic a la malaltia, a la clínica i a la sala de disseccions així com en l'experimentació fisiològica al laboratori i en la demostració pràctica a les aules universitàries, i hi publicaren autors com Artur Glaceran i Granés i Santiago Ramon y Cajal, entre molts.

Amb el títol de Contribución al estudio de la atetosis (l'article es conserva a la Biblioteca de la Reial Acadèmia de Ciències i Arts (figura 1)(2)Lluís Barraquer Roviralta publicà una descripció d'un cas clínic que seguidament transcric:

> *Se trata de un hombre de 37 años, maestro elemental, que no había sufrido neuropatías hasta hace ocho años, pudiendo antes de esta fecha dedicarse a su ocupación. La enfermedad convulsiva* (fa referència als moviments espasmòdics) *sobrevino con motivo de la fiebre tifoidea, a los 28 años, iniciándose por debilidad y calambres en las distintas regiones musculares de su cuerpo. El establecimiento de tales movimientostuvo lugar en poco tiempo, desde los síntomas motrices dichos, y desde entonces hasta ahora el conjunto de ellos ha permanecido sin aumentar ni disminuir. Las convulsiones como se desprende de las figuras adjuntas* (figura 2 i 3. Les originals es conserven a l'Arxiu de la família Barraquer i van ser exposades al International Congress of the Movement Disorder Society esdevingut a Barcelona el juny del 2000 i publicades a la revista de la societat (3)), *se hallan generalizadas a todo el cuerpo, variando las distintas actitudes adoptadas por el mismo, debido a convulsiones que afectan otras combinaciones. Se caracterizan por la lentitud y por la exageración, por acentuarse por las emociones y por disminuir con el descanso físico y moral. Estos movimientos son suaves y de gran extensión, tienen toda la apariencia intencional, asemejandose a los del pulpo o la anémona, como dice Gaidner. Cualquiera emoción basta para provocar y exagerar la convulsión; así es que cuando yo le interrogaba, verificaba todoun cuadro completo de convulsión general antes de contestar. La palabra tiene lugar en dos tiempos: uno muy prolongado y otro excesivamente corto acompañado de ruido ronco de expiración. Así por ejemplo, para contestarme a la oferta que le hice de comer y beber, lo hizo del modo que puede comprenderse. "U..." (prolongada durante el largo tiempo que empleaba para desarrollar una convulsión general, seguida de) "na caixalada y trago" (apenas inteligible por su brevedad y voz ronca).* (El pacient obviament, parlava català).
>
> *En los movimientos superiores, tronco y cuello es donde se exageran más los movimientos. Creo superfluo describir aquí las distintas posiciones, porque son tan variadas que debería decir que afecta todas las posiciones posibles; sin embargo la hiperextensión de los miembros, el encogimiento y lateralidad del tronco y cuello, hacia uno u otor lado indistintamente, predominan, existiendo en todos ellos la mayor discrepancia. Para lograr una actitud general de su cuerpo o localizarla a algun miembro, verifica grnades rodeos convulsivos sin llegar nunca a la perfección, como muy claro se desprende de la fig. 36, en la cual se halla con una bandeja en la mano en actitud de pedir limosna. En los miembros inferiores, los movimientos no son tan exagerados, predominando la contractura o envaramiento de los mismos, especialmente en lo referente al artículo tibio-femoral. Son más pronunciados en los dedos y en la articulación tibi-trasiana, en forma de circunducción.*
>
> *La marcha es espasmódica, lenta de uno a otro paso, efectuando especialmente al mover el miembro derecho el salto de ánade que denominó Charcot.*

HISTÒRIES DE LA HISTÒRIA DE LA NEUROLOGIA CATALANA

Los movimientos convulsivos de los músuclos de la cara son también muy variados y extremados, predominando, sin embargo, la expresión de risa.

Cuando el enfermo no es impresionado por algun estímulo o cuando no debe poner en ejercicio su voluntad, entonces las convulsiones generales tienen lugar de tarde en tarde, llegando a pasar algunos minutos sin sufrirlos, estando limitados a los músculos de la fisonomía, producinedo visajes más o menos generales.

L. Barraquer va considerar que es tractava d'una varietat diferenciada de les descrites diplegies infantils i de les corees cròniques i, prenent la denominació proposada per W. Hammond i Audry, l'atribuí a una atetosi doble o bilateral pura.

Posteriorment, el 1921, publicà una revisió del cas (4), a la mateixa revista. Descrivint en més detall com menjava i bevia el malalt, com es movia pel carrer, la normalitat del seu psiquisme i l'absència de dolors i símptomes sensitius i l'estacionament de la seva clínica passats deu anys. El considerà afecte d'una atetosi generalitzada bilateral, trastorn disquinètic que si bé no tenia estudi necròpsic atribuí a alguna lesió que interessaria els nuclis de la base, mesocefàlics, en particular al globus pàl·lid i que aventurà podria atribuir-se a alguna lesió trofico esclerosa post tiofidea, com a síndrome residual permament, i el rebatejà com a atetosi doble: síndrome mesocefàlica.

Anys després, quan el terme "distonia" introduït Oppenheim el 1911 (5) i acceptat ja com a entitat nosològica per la comunitat científica el 1929, el seu nét, en Lluís Barraquer Bordas, i en Santiago Giménez Roldán, reconegueren el cas com d'una distonia de torsió idiopàtica (5).

Tomo XX Núm. 13 Barcelona 30 junio de 1897. Año XX Núm. 480

GACETA MÉDICA CATALANA

SUMARIO: Contribución al estudio de la atetosis, por el Dr. L. Barraquer.—Albumo el Magnesiano y D.º Marx la Iodoseta (contribución), por L. Cremaqe.—Inyección de la vejiga urinaria masivas, por el Prof. N. A. Yatlamiud.—La urosis de forma nerviosa, por el Dr. Pierret.—Revista crítica bibliográfica, por el Dr. Quiroga.—NOTICIAS CIENTÍFICAS.—La tuberculosis del tabaco y forma del cráneo por medio de los rayos de Röntgen.—La tonsura.—El método Rapoli esto transmisión del tétanos.—Inyecciones intrapuerpuerales de glicerina para provocar el parto prematuro.—Insuficiencia renal consecutiva.—Tuberculosis por inyección.—Valor diagnóstico de la punción lumbar; manera hacerla.—Tratamiento del líquido cálido-raquídeo.—Formulario moderno. Por el Dr. Rodríguez Méndez.—Sección correspondencia con la prensa.—Reparto de las adicciones, por el Dr. Rodríguez Méndez.

CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO DE LA ATETOSIS,

POR EL

DR. L. BARRAQUER,

Profesor libre de Neuro-patología.

El conocimiento de la Anatomía patológica de la atetosis, considerada como enfermedad por sí sola, y no como síntoma acompañante á otras manifestaciones neuropáticas, es hoy día muy pobre y los casos en que se han hallado lesiones no concretan nada positivo, porque éstas se han encontrado difundidas en varios territorios cerebrales. A pesar de que en varias neuropatías en que existe el síntoma atetosis, se hayan hallado lesiones en determinadas regiones de los hemisferios cerebrales, no podemos deducir de ello el punto en donde radica la lesión en la atetosis, no sólo porque en aquellos casos no se han podido analizar las lesiones con referencia á los síntomas, sino porque se trata de modalidades morbosas distintas.

El caso clínico, cuya historia expondré, no da luz ni sobre la anatomía patológica, ni sobre el mecanismo de los movimientos convulsivos. Interesa desde el punto de vista de la etiología y de la sintomatología.

Antes de describirlo, permítaseme llame la atención acerca de la necesidad que hay de distinguir la atetosis de otras neuropatías en que existe atetosis como uno de tantos síntomas.

En dos grupos de afecciones cerebrales bien distintas es en donde con más frecuencia vemos el síntoma juntamente con otros que á la par contribuyen á caracterizar dichos grupos sindrómicos. El primero es el que se halla constituido por una serie de modalidades morbosas congénitas ó adquiridas poco tiempo después del nacimiento, modalidades morbosas, que por ofrecer caracteres etiológicos y sintomáticos análogos, fué denominado parálisis espástica ó hipertonía por el célebre comadrón inglés Little, y estudiado y reformado desde entonces por médicos europeos y americanos, acordándose en definitiva reconocerle con el nombre de diplegias infantiles, nombre dado por Emilio Rosenthal, discípulo de Freud.

El segundo grupo en que se halla con frecuencia el síntoma, es el que está constituido por las afecciones regresivas del cerebro ó de sus vasos sanguíneos que interesan las zonas motoras y en donde lo describió W. Hammond.

En estos dos grupos, especialmente en el primero, es en donde hallamos el síntoma atetosis, ya hemilateral, ya bilateralmente, siempre hijo de una lesión destructora de determinada región cerebral.

El primero de ellos merece toda nuestra atención, toda vez que mi

Figura 1. Barraquer, L. Contribución al estudio de la atetosis, Gaceta Médica Catalana 1897, nº 480, 30 junio, p. 385-391. Biblioteca de la Reial Acadèmia de Ciències i Arts (RACAB)

Fig. 5.—Un caso de atetosis doble

Figura 2. Barraquer L. Atetosis doble (síndrome mesocefálico). Gaceta Médica Catalana. 1921;1048. Archivo Histórico. Sociedad Española de Neurología. ESAHLBR

Fig. 6.—Un caso de atetosis doble

Figura 3. Barraquer L. Atetosis doble (síndrome mesocefálico). Gaceta Médica Catalana. 1921;1048. Archivo Histórico. Sociedad Española de Neurología. ESAHLBR

BIBLIOGRAFIA

(1) Arboix, A. Gironell A. de Fàbregues, O. et al. Història de la neurologia catalana. Societat Catalana de Neurología. Barcelona, 2011

(2) Barraquer, L. Contribución al estudio de la atetosis, Gaceta Médica Catalana 1897, nº 480, 30 junio, p. 385-391. Biblioteca de la Reial Acadèmia de Ciències i Arts (RACAB)

(3) Goetz CG, Chmura TA, Lanska DJ. History of dystonia: part 4 of the MDS-sponsored history of movement disorders exhibit, Barcelona, June, 2000. Mov Disord. 2001;16(2):339-45

BIBLIOGRAFIA

(4) Barraquer, L. Atetosis doble (síndrome mesocefálico), Gaceta Médica Catalana 1921, nº 1048, 28 febrero, p. 99-106. Biblioteca de la Reial Acadèmia de Ciències i Arts (RACAB)

(5) Oppenheim H. Uber eine eigenartige krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen alters (dysbasia lordotica progressiva, dystonia musculorum deformans) Neurol Centrabl 1911;30:1090–1107

(6) Barraquer Bordas, L.; Giménez Roldán, S. Idiopathic Torsion Dystonia as Described by Barraquer-Roviralta, Advances in Neurology, 1988, 50 :665-666

Dr. Oriol de Fàbregues
Neuròleg
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona

EL CATALÀ NEUROLÒGIC ÉS FÀCIL

Sra. M. Antònia Julià Berruezo
Àrea de Projectes Terminològics
Centre de Terminologia Termcat
Barcelona

Comentaris terminològics

TERMCAT

Amb aquest apunt que llegiu, el Centre de Terminologia TERMCAT comença una participació estable a Neurologia Catalana, el butlletí de la Societat Catalana de Neurologia, gràcies a la col·laboració acordada per totes dues institucions.

Per a les persones que no ens conegueu, el TERMCAT (www.termcat.cat) és un organisme públic de caràcter tècnic que treballa per al desenvolupament de la terminologia catalana. Va ser creat el 1985 i actualment té l'estructura d'un consorci en què participen el Departament de Cultura de la Generalitat de Catalunya, l'Institut d'Estudis Catalans i el Consorci per a la Normalització Lingüística. D'acord amb el seu objectiu fundacional, presta diversos serveis a la ciutadania, entre els quals hi ha l'assessorament terminològic, la normalització terminològica de neologismes i l'elaboració de diccionaris d'especialitat.

En aquest espai del Butlletí que compartirem des d'ara, la nostra voluntat serà resoldre dubtes terminològics relacionats amb termes de la neurologia i també d'àmbits afins de les ciències de la salut. Qualsevol comentari o suggeriment que ens vulgueu fer arribar serà benvingut (informacio@termcat.cat).

Què hem de dir, mort cerebral o mort encefàlica?

La denominació **mort encefàlica** (en anglès *brain death*) designa l'aturada irreversible de les funcions cerebrals i del tronc encefàlic, que es manifesta en coma, apnea i pèrdua dels reflexos del tronc encefàlic. És molt freqüent, però, que els professionals de la salut es refereixin a aquest concepte amb el nom de *mort cerebral*, a causa d'una mala traducció del mot anglès *brain*.

Aquesta confusió es produeix perquè en contextos mèdics especialitzats *brain* pot significar dues nocions diferents: el *cervell* (en anglès també dit *cerebrum*), constituït pels dos hemisferis cerebrals, i l'*encèfal* (en anglès fan servir el sinònim *encephalon*), format pel tronc encefàlic, el cerebel, el diencèfal i el cervell.

Des del punt de vista terminològic cal dir, doncs, que és més adequat i precís prioritzar la denominació **mort encefàlica** per designar el concepte que ens ocupa, per bé que l'ús de *mort cerebral* està força estès com a sinònim i pot resultar admissible en contextos comunicatius poc especialitzats.

Tingueu en compte, a més a més, que aquest no és l'únic cas de traducció poc acurada del mot anglès *brain*: cal utilitzar *tronc encefàlic*, abans esmentat, per a *brain stem* i *duramàter encefàlica* per a *dura mater of brain*.

REPTE EN NEUROIMATGE

Solució al Repte en Neuroimatge del butlletí 34

Dra. Assumpció Lafuente

Dra. Carla Abdelnour

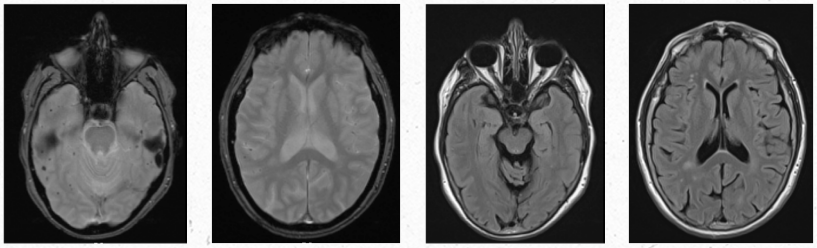
Unitat de Diagnòstic i Centre d'Investigació de la Fundació ACE, Barcelona Treatment & Research Center. Institut Català de Neurosciences Aplicades, Barcelona

El diagnòstic d'aquesta pacient és deteriorament cognitiu lleu amnèsic causa de angiopatia amiloide cerebral (AAC) probable.

L'AAC consisteix en el dipòsit progressiu de ß-amiloide en les parets de les arterioles dels vasos corticals i leptomeníngeos, que s'associa a hemorràgies intracerebrals espontànies i deteriorament cognitiu. Aquests dipòsits de ß-amiloide solen contenir les isoformes Aß40 i Aß42 (amb predomini de Aß40), a diferència dels dipòsits de Aß parenquimatosos que s'observen en la malaltia d'Alzheimer que contenen majoritàriament Aß42 (1).

Per al diagnòstic de l'AAC se solen utilitzar els Criteris de Boston modificats. En el cas de l'AAC probable, segons aquests criteris es requereix la presència de dades clíniques i de neuroimatge (per RMN o TC cranial) de múltiples hemorràgies (intracranials o microhemorràgies) restringides a la regió lobar, cortical o corticosubcortical (incloses les hemorràgies cerebel·loses), o hemorràgies simples lobars, corticals o corticosubcorticales, o hemosiderosis superficial (focal o disseminada); en persones majors de 55 anys, que no tinguin una altra causa d'hemorràgia (2).

Els biomarcadors en LCR típics de malaltia d'Alzheimer: Aß40, Aß42, Tau-total i Tau-fosforilada, s'han estudiat en pacients amb AAC. S'ha trobat que subjectes amb AAC poden presentar un patró de Aß42 a LCR similar al que s'observa en la malaltia d'Alzheimer, així com un augment menys marcat dels nivells de Tau que els trobats en la malaltia d'Alzheimer (1) Això podria plantejar el diagnòstic diferencial amb malaltia d'Alzheimer prodròmica en el cas d'aquesta pacient qui presenta deteriorament cognitiu lleu amnèsic i alteració dels biomarcadors en LCR. Estudis anatomopatològics han demostrats que un percentatge de pacients amb malaltia d'Alzheimer presenten AAC, encara que la relació entre aquestes dues malalties està actualment sota investigació (3-5).



BIBLIOGRAFIA

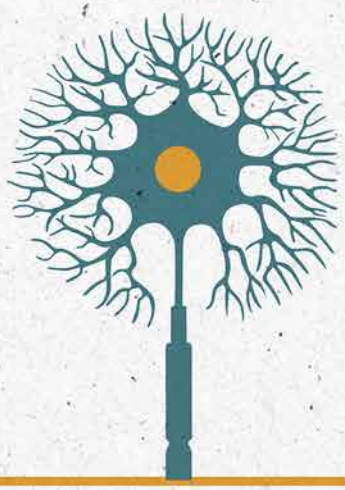
(1) Charidimou A, Friedrich JO, Greenberg SM, Viswanathan A. Core CSF biomarker profile in cerebral amyloid angiopathy. Neurology. 2018; 90:e1-e9

(2) Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy. Stroke 2018; 49(2):491-497

(3) Head E, Phelan MJ, Doran E, Kim RC, Poon WW, Schmitt FA, et al. Cerebrovascular pathology in Down syndrome and Alzheimer disease. Acta Neuropathol Commun 2017 Dec 1;5(1):93

(4) Ringman JM, Monsell S, Ng DW, Zhou Y, Nguyen A, Coppola G, et al. Neuropathology of Autosomal Dominant Alzheimer Disease in the National Alzheimer Coordinating Center Database. J Neuropathol Exp Neurol 2016;75(3):284-90

(5) Weller RO, Boche D, Nicoll JAR. Microvasculature changes and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and their potential impact on therapy. Acta Neuropathol 2009;118(1):87–102



Societat Catalana de Neurologia

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