

ISSN 2013-1186

NÚMERO

39

JULIOL
2019

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.	Resum XXIII Reunió Anual	5
3.	Cinc coses noves que hem de saber sobre...	8
4.1.	La controvèrsia: Retirada del tractament antiepilèptic en les Epilèpsies Generalitzades Idiopàtiques	21
4.2.	La controvèrsia: Controvèrsies en Esclerosi Múltiple. És necessari administrar Gadolini a tots els estudis d'RM a l'EM?	25
5.	Article de revisió	29
6.	L'entrevista: Dr. Adrià Arboix	39
7.	Neurologia Catalana al món	42
8.	Notícies	54
9.	L'espai del resident	56
10.	El racó literari	61
11.	Històries de la història de la Neurologia Catalana: Les arrels de la neurologia catalana: Marc Bertran Pastor, Jeroni Faraudo Condeminas	63
12.	El Català Neurològic és fàcil	66



MEMBRES D'HONOR

Dr. Josep M^a Aragonés Ollé
Dr. Lluís Barraquer-Bordas
Dr. Agustí Codina Puiggrós
Dr. Emilio Fernández-Álvarez
Dr. Josep M^a Grau-Veciana
Dr. Vladimir Hachinski
Dr. Jun Kimura
Dr. Romà Massot Punyet

Dr. Lluís Montserrat Obiols
Dr. Joan Obach Tuca
Dr. Carlos Oliveras de la Riva
Dr. Jaume Peres-Serra
Dr. Adolf Pou-Serradell
Dr. Ciril Rozman
Dr. Feliu Titus Albareda
Dr. Eduard Tolosa Sarró
Dr. Francesc Graus Ribas

JUNTA DIRECTIVA

President

Dr. Joan Martí-Fàbregas

Vicepresident

Dr. Yaroslau Compta

Secretari

Dr. Estevo Santamarina

Tresorera

Dra. Asunción Ávila

Vocal

Dra. Virginia Casado

Vocal

Dr. Carles Gaig

COMITÈ EDITORIAL

Dr. Yaroslau Compta *Editor en Cap*
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. Dolores Vilas *Grup Trastorns del Moviment*

GRUPS D'ESTUDI

MALALTIES VASCULARS CEREBRALS

Dra. Meritxell Gomis *Coordinadora*
Dra. Ana Rodríguez-Campello *Secretària*

CEFALEES

Dr. Mariano Huerta *Coordinador*
Dr. Jordi Sanahuja *Secretari*

ESCLEROSI MÚLTIPLE

Dra. Olga Carmona *Coordinadora*
Dra. Yolanda Blanco *Secretària*

TRASTORNS DEL MOVIMENT

Dr. Pau Pastor *Coordinador*
Dra. Dolores Vilas *Secretària*

COGNICIÓ I CONDUCTA

Dra. Carla Abdelnour *Coordinadora*
Dr. Miquel Aguilar *Secretari*

EPILEPSIA

Dra. Desiree Muriana *Coordinadora*
Dra. Ester Tió *Secretària*

NEUROMUSCULAR

Dr. Raúl Domínguez *Coordinador*
Dra. Alba Ramos-Fransi *Secretària*

RESIDENTS

Dr. Edoardo Caronna *Coordinador*
Dra. Marta Olivé *Secretària*

TRANSLACIONAL EN RECERCA NEUROLÒGICA

Dra. Laura Colàs *Coordinadora*
Dra. Coral Torres *Secretària*

SECRETARIA TÈCNICA

Rosa Roda / Mireia Cañadas **Suport Serveis**

butlletiscn@suportserveis.com - scn@suportserveis.com - www.scneurologia.cat - twitter: @SCatalanaNeuro
Carrer Calvet 30, 08021 Barcelona - T. 93 201 75 71 - M. 600 50 59 22

EDITORIAL



Dr. Joan Martí-Fàbregas
President de l'SCN



Dr. Yaroslau Compta
Editor en cap
Vicepresident de l'SCN

Benvolgudes sòcies i socis, amigues i amics,

Us lliurem el número 39 del nostre butlletí "Neurologia Catalana" donant la benvinguda a l'estiu i després d'una primavera marcada com cada any per la Nostra reunió anual, que oportunament centra els continguts d'aquesta edició.

Així, trobareu un resum de la reunió amb especial èmfasi als premis i també incloem un resum de diferents de les ponències titulades "5 coses noves en..." que ja són un apartat tradicional i consolidat a la nostra reunió, així com les controvèrsies.

Com a material a banda, incloem una interessant revisió sobre les 1000 cares de la degeneració lobular frontotemporal, i les seccions habituals "La neurologia catalana al món" (a la qual us recordem que envieu les

vostres publicacions cada cop que preparem un nou butlletí) i "El català neurològic és fàcil" on se'ns presenta un nou corrector terminològic mèdic online accessible per a tothom, així com l'entrevista al Dr. Arboix, la discussió del cas presentat a l'Espai del Resident del darrer número i una nova entrega de les Històries de la Història de la Neurologia Catalana.

Us desitgem un ben merescut i esperem que refrescant descans per a combatre l'onada de calor, i que els continguts d'aquest butlletí també us representin informació fresca i de profit.

Una abraçada.

RESUM XXIII REUNIÓ ANUAL



Dr. Carles Gaig

Servei de Neurologia
Secció de Proves Funcionals del
Sistema Nervios
Hospital Clínic
Barcelona

Els dies 9 i 10 de maig d'enguany es va celebrar la **XXIII REUNIÓ ANUAL** de la **SOCIETAT CATALANA DE NEUROLOGIA**, al Word Trade Center de Barcelona, com ja és habitual des de fa uns quants anys. S'hi van inscriure 212 assistents, una xifra lleument inferior a la de l'any passat. Pel que fa a les comunicacions, es van presentar 79 treballs científics originals, en concret 35 en forma d'oral i 44 en format pòster.

La reunió es va iniciar amb una activitat comuna per a tots els assistents com va ser el conjunt de sessions d'actualització titulades "Cinc coses noves que hem de saber sobre..." i que aquest any es van centrar en la patologia vascular cerebral (moderada pel Dr. Adrià Arboix i presentada per la Dra. Meritxell Gomis), els trastorns del moviment (moderada pel Dr. Pau Pastor i presentada per la Dra. Maria José Martí), les cefalees (moderada per la Dra. Neus Fabregat i presentada per la Dra. Marta Torres) i les demències (moderada per la Dra. Marta Marquí i presentada pel Dr. Miquel Aguilar). Sessions que van tenir una bona acollida entre els assistents ja que en elles es van tractar aspectes recents i útils en aquests camps de la neurologia.

La reunió va continuar el dijous al migdia i per la tarda amb les reunions específiques d'alguns dels Grups d'Estudi de la nostra societat, en concret els de Vascular, Neuromuscular, Cefalees, Epilèpsia i Esclerosi Múltiple. Ja al vespre es varen dur a terme les sessions de pòsters amb suport de pantalla electrònica. El premi al millor pòster va ser per a la **Dra. Ainara Barguilla** de l'Hospital del Mar amb el treball "*Efectes secundaris neurològics de la immunoteràpia en el càncer*".

Després de la sessió de pòsters, va tenir lloc, al mateix World Trade Center, el que ja comença a ser un clàssic, el **NEUROSOPAR**, que en aquesta tercera edició va estar amenitzat per la divertida actriu Teresa Urroz. Durant la vetllada es van entregar els **PREMIS DE LA SOCIETAT CATALANA DE NEUROLOGIA**, els quals volen distingir i reconèixer a les persones o institucions que han desenvolupat un paper rellevant i excel·lent en la investigació, la divulgació i la dedicació professional o social en la neurologia del nostre país.

En aquest sentit es va concedir el reconeixement com a **MEMBRE D'HONOR DE LA SOCIETAT CATALANA DE NEUROLOGIA** al **Dr. Francesc Graus** (Hospital Clínic de Barcelona) per tota la seva trajectòria professional i tot el que ha assolit en la recerca en neurologia i el que representa la seva figura, no només per a la neurologia catalana sinó també, més enllà del nostre país. **EL PREMI EDUARD BELTRAN RUBIO** a l'excel·lència en la trajectòria professional i acadèmica va ser concedit al **Dr. David Genís** (Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta), un

dels pioners de la neurologia a Girona i mestre de molts neuròlegs gironins. El **PREMI ARTUR GALCERAN I GRANÉS** a la difusió i promoció social de la neurologia a Catalunya va ser per al **Sr. Joan Ximénez Valentí, "El Petitet"**, músic que va portar per primer cop la rumba al Liceu, però que des de la nostra societat s'ha volgut reconèixer també per fer difusió i donar veu a una malaltia neurològica minoritària i infreqüent com és la miastènia gravis. El Dr. Alberto Lleó va recollir en nom del **Dr. Juan Fortea** (Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau de Barcelona) el **PREMI AGUSTÍ CODINA PUIGGRÒS** al millor article de la Neurologia Catalana al Món pel treball "*Plasma and CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study*" publicat l'any passat a la revista amb major factor d'impacte en neurologia com és *Lancet Neurology*. El Premi **BECA FUNDACIÓ DE LA SOCIETAT CATALANA DE NEUROLOGIA** per la recerca en neurologia, dotat en 5.000 euros, es va concedir al projecte "*Validació de l'estudi morfològic i funcional de la llengua com a indicador de l'afectació bulbar en pacients amb ELA*" presentat pel **Dr. Bernat Bertran Recasens** de l'Hospital del Mar de Barcelona. Finalment, el **Premi a la MILLOR ALUMNA del V Curs de Formació en Neurologia Clínica** d'enguany va ser per a la **Dra. Laura Quibus** del Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona.

La reunió es va reprendre divendres al matí amb les controvèrsies en Epilèpsia, en les quals la Dra. Mar Carreño i el Dr. Xavier Salas, moderats pel Dr. Santi Fernández, van debatre sobre la retirada del tractament de l'epilèpsia generalitzada idiopàtica.

Acte seguit va tenir lloc la sessió central de la reunió, amb la conferència "Lluís Barraquer" sobre Avenços de teràpia gènica en malalties neuromusculars, on un referent mundial com és el Dr. Eugenio Mercuri, de la Universitat Catòlica de Roma, ens va exposar els nous tractaments que estan canviant el pronòstic i el curs de tota una sèrie de malalties neuromusculars greus com la distròfia muscular de Duchenne o l'atròfia muscular espinal.

Després de la pausa cafè va tenir lloc la reunió dels Grups d'Estudi de Trastorns del Moviment i de Cognició i Conducta, que aquest any varen fer la primera part de forma conjunta. D'altra banda, el Grup d'Estudi Translacional, recentment constituït i que vol donar aixopluc a la recerca més bàsica en neurologia dins de la nostra societat, va organitzar la seva primera reunió i es va donar a conèixer així entre tots nosaltres amb una molt interessant sessió sobre els reptes en la translació del laboratori a la clínica en la recerca sobre l'ictus, presentada per la Dra. Anna Planas (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer de Barcelona).

També es va dur a terme la reunió del Grup de Residents,

RESUM XXIII REUNIÓ ANUAL

que aquest any va tractar sobre diferents experiències en marxar a l'estranger després d'haver acabat la residència. Per la tarda el mateix Grup de Residents va organitzar un entretingut Neurodesafiament en el qual van competir 4 grups. Un concurs que va estar molt ajustat i el guanyador es va haver de decidir amb una pregunta de desempat, que va atorgar la victòria a l'equip Parinaud!

La reunió va concloure amb la celebració de l'assemblea general on es va presentar el balanç econòmic de la nostra societat i es van renovar dos càrrecs de la junta, el de Tresorer (l'escollida va ser la Dra. Asunción Avila que substitueix al Dr. Miguel Angel Rubio) i el de Vocal (amb la Dra. Virginia Casado escollida per a continuar amb la feina feta fins ara

pel Dr. Jordi Díaz Manera). També es va escollir el premi a la millor comunicació científica oral de la reunió que va ser per a la **Dra. Eugenia Martínez-Hernández** de l'Hospital Clínic de Barcelona pel treball "*Clinical features of patients with glial fibrillary acidic protein (GFAP) antibodies*".

De forma adicional es van organitzar uns simposis sobre esclerosi múltiple amb el patrocini de la indústria farmacèutica.

Finalment, agrair a tots els assistents, ponents i moderadors la seva participació en la reunió i sense els quals un esdeveniment com aquest no hauria estat possible.



Dr. Yaroslau Compta (vicepresident) i Dr. Joan Martí-Fàbregas (president) donant la benvinguda a la XXIII Reunió Anual de l'SCN



Dra. Neus Fabregat i Dra. Marta Torres, presentant 5 coses noves sobre Cefalees



Dra. M. José Martí, presentant 5 coses noves sobre Trastorns del Moviment



Dr. Adrià Arboix i Dra. Meritxell Comis, presentant 5 coses noves sobre Vascular



Dra. Olga Carmona i Dr. René Robles, moderant comunicacions orals d'Esclerosi Múltiple



Dra. Aída Alejalde i Dr. Enric Vergés, moderant les comunicacions orals de Neuromuscular



Dra. Anna Planas amb la seva ponència al Grup d'Estudi Translacional



Dr. Xavier Salas, Dra. Mar Carreño i Dr. Santiago Fernández a la sessió de Controvèrsies en Epilèpsia



Residents després de participar a la segona edició del Neurodesafiament

RESUM XXIII REUNIÓ ANUAL



Dr. Joan Martí-Fàbregas entregant premi BECA FSCN al Dr. Bernat Bertran



Dr. Carles Gaig entregant premi a la trajectòria al Dr. David Genís



Dr. Yaroslau Compta entregant premi Membre d'Honor al Dr. Francesc Graus



Dra. Laura Quibus recollint el premi a la millor alumna del V Curs de formació, entregat pel Dr. Estevo Santamarina



Sr. Joan Ximénez Valentí, "El Petitet" agraïnt el premi Artur Galceran i Granés que li ha entregat el Dr. Jordi Díaz-Manera



Presentació comunicacions orals Grup d'Estudi de Cognició i Conducta



Dra. Laura Colàs i Dra. Coral Torres moderant la primera sessió del Grup d'Estudi Translacional



Dr. Georgios Tsigoulis, Dra. Ana Rodríguez-Campello, Dra. Meritxell Gomis, Dr. Jorge Pagola i Dra. Jessica Molina Seguin a la sessió del Grup d'Estudi de Vascular



Residents debatent la solució a una pregunta del Neurodesafiament



Dr. Javier Pagonabarraga amb la seva ponència del Grup d'Estudi de Trastorns del Moviment



Reunió de treball amb part dels membres del Grup d'Estudi d'Epilèpsia



Presentació comunicacions orals Grup d'Estudi de Cefalees



Dra. Sara Llufrui, Dr. Luis Brieva i Dra. Angela Vidal-Jordana a la sessió de Controvèrsies en Esclerosi Múltiple

CINC COSES NOVES QUE HEM DE SABER SOBRE...

PATOLOGIA VASCULAR CEREBRAL



Dra. Meritxell Gomis

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

Les cinc coses que hem après sobre patologia vascular cerebral aquest darrer any les podem classificar en dos grans blocs:

En l'àmbit de la fase aguda, una de les dades més rellevants és la indicació de l'ús de l'alteplase administrat per via intravenosa (tPA ev) en els ictus del despertar que porten menys de 4,5 hores de clínica coneguda utilitzant per al diagnòstic criteris de mismatch DWI-Flair en ressonància magnètica. És a dir, s'utilitza la ressonància magnètica com un rellotge, de manera que si la lesió és veu en la seqüència de DWI però no en Flair això indicaria que la clínica porta menys de 4,5 h d'evolució i per tant podem administrar el tPA ev amb seguretat, ans el contrari no ho podem fer (1).

En aquest darrer any, a diferència dels previs, hi ha hagut més novetats rellevants en l'àmbit de la prevenció secundària. Així doncs les altres quatre coses que hem après són:

En primer lloc, tot i que ens hem de remuntar al 2017, hem de destacar els resultats dels assajos clínics que demostren benefici del tancament del Foramen Oval Permeable (FOP) (2-4). La metanàlisi d'aquest trials, suggereix que, en ictus criptogènics, però no en AITs, el tancament percutani del FOP és superior al tractament mèdic en la prevenció de la recurrència d'ictus, i aquesta troballa té major impacte en homes joves amb shunts grans i massius i associat amb aneurisma del septe auricular. Per tant, la selecció de pacients sembla ser la clau d'una estratègia de tractament adequada (5).

L'any 2013 l'estudi CHANT fet en població asiàtica mostrava benefici i seguretat de la doble antiagregació en ictus minor, i AIT d'alt grau amb la combinació d'AAS i clopidogrel durant 21 dies seguit de monoteràpia. Ha estat l'any 2018 quan els resultats de l'estudi POINT6 fets en població caucàsica i amb la diferència que el tractament amb doble antiagregació es mantenia tres mesos, demostraven també major eficàcia de la biteràpia però amb una augment d'hemorràgies, per tant amb problemes de seguretat. Una metanàlisi recentment publicada a Stroke mostra que el tractament d'elecció en ictus minor i AIT en la població del nostre entorn és la doble antiagregació durant un mes,

seguit de tractament amb monoteràpia (7).

Respecte al tractament de prevenció secundària més eficaç en els ESUS, hem après que segons les dades dels dos assajos clínics que han comparat AAS versus ACODs, concretament Rivaroxaban 15 mg i Dabigatran a les dosis de 110 i 150 mg. El primer no va mostrar superioritat a AAS però si un excés de sagnats que van fer aturar prematurament l'estudi, i en el segon dabigatran no ha estat superior, però no hi ha hagut problemes de seguretat. Per tant, de moment aquest pacients no tenen indicació per rebre tractament amb ACODs (8-9). D'aquest estudis en podem treure diferents lectures, la més rellevant és que probablement el concepte ESUS engloba pacients bàsicament de tres grups etiològicament diferents; uns tindran un FOP, d'altres fonts emboliques arterio-arterials (crossa aòrtica, plaques menors del 50% complicades) i l'altre serà al grup amb fibril·lació auricular que es beneficiarà de l'anticoagulació.

Finalment, cal destacar les indicacions dels anticossos monoclonals en el tractament intensiu de la dislipèmia. En aquest sentit dos fàrmacs; Evolocumab10 i Alirocumab11 han mostrat que produeixen una reducció del nivell de LDL del aproximadament 60% i que això condiciona efectes beneficiosos en la prevenció secundària fonamentalment dels ictus d'etiologia aterotrombòtica. S'ha observat també que aquest descens marcat del LDL és segura sense produir com es podria pensar augment dels esdeveniments hemorràgics.

CINC COSES NOVES QUE HEM DE SABER SOBRE...

BIBLIOGRAFIA

- (1) G. Thomalla, C.Z. Simonsen, F. Boutitie et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *NEJM* 2018; 379: 611-622.
- (2) Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al; CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1011-21.
- (3) Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al; Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2017; 377(11):1033-42.
- (4) Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al; RESPECT Investigators. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1022-32.
- (5) Simone Vidale, Filippo Russo, Carlo Campana, and Elio Agostoni. Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy in Cryptogenic Stroke and Transient Ischemic Attacks: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Angiology* 2018; 1-7.
- (6) Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med.* 2018;379: 215-225.
- (7) Hammad Rahman, Safi U. Khan, Fahad Nasir et al. Optimal Duration of Aspirin Plus Clopidogrel After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2019.
- (8) R.G. Hart, M. Sharma, H. Mundl, S.E. Kasner et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *NEJM* 2018; 78:2191-201.
- (9) Diener H.C, Sacco J. D, Easton C. B et al. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *NEJM* 2019;16; 1906-1971.
- (10) Marc S. Sabatine, Robert P. Giugliano, Anthony C. Keech, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *NEJM* 2017; 3 76:1713-22.
- (11) G.G. Schwartz, P.G. Steg, M. Szarek, D.L. Bhatt, V.A, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *NEJM* 2018;379:2097-107.

CINC COSES NOVES QUE HEM DE SABER SOBRE...

TRASTORNS DEL MOVIMENT



Dra. M. José Martí

Servei de Neurologia
Hospital Clínic
Barcelona

És difícil seleccionar cinc novetats en una àrea tan àmplia i de recerca tan activa com la dels trastorns del moviment. I també ho és quan no hi ha recorregut ni distància suficient per a valorar la rellevància futura del que ara sembla ho té. Hi ha un important camp de recerca terapèutica en les malalties neurodegeneratives (malalties de Parkinson i Huntington, parkinsonismes atípics) amb projectes actius o d'inici immediat que abandonen la visió de la teràpia simptomàtica i es focalitzen en la neuroprotecció i neurorestauració, basades en els coneixements fisiopatològics adquirits les darreres dècades. En espera dels resultats d'aquests assaigs, que inclouen teràpia gènica o immunoteràpia entre d'altres, he seleccionat alguns estudis que poden tenir importància pràctica per al neuròleg tant en l'àmbit de recerca com de la pràctica clínica diària.

Diagnòstic premotor de la malaltia de Parkinson: Una nova metodologia d'identificació de risc

Perquè les teràpies modificadores de la malaltia siguin efectives és bàsic implementar-les en les etapes més inicials, quan la càrrega patològica i la neurodegeneració són menors. Els darrers anys la cerca de marcadors diagnòstics en etapes prodròmiques o premotors ha sigut una constant i s'han recolzat en l'estudi de cohorts d'alt risc com les genètiques o de pacients amb símptomes específics com trastorn de conducta del son REM o hipòsmia, però també en la combinació de marcadors prodròmics aplicats a la població general per tal d'identificar individus d'alt risc (1).

L'estudi de Schrag i col. (2) publicat recentment té com a objectiu desenvolupar i validar un model predictiu de diagnòstic de malaltia de Parkinson basat en la presentació a la medicina primària. Analitzen dades de 8.166 pacients de més de 50 anys amb diagnòstic incident de Parkinson i de 46.575 controls. Es varen calcular ràtios de probabilitat, especificitat, sensibilitat i valors predictius per símptomes de presentació individuals i combinats i es va desenvolupar un algorisme de risc de diagnòstic a cinc anys. Símptomes com tremolor, restrenyiment, depressió o ansietat, disfunció urinària, desequilibri, declivi cognitiu i fatiga varen associar-se independentment i significativa amb el diagnòstic posterior de Parkinson. Malgrat que

la especificitat fou de quasi el 100%, la sensibilitat fou del 40%, indicant que si bé pot ser una bona eina per identificar individus a risc a gran escala i en una etapa molt primerenca, requereix de modificacions o l'ús de test addicionals per a assolir un grau de predicció més precís.

Nova mirada a un vell tractament

Els resultats de l'estudi ELLDOPA van suggerir que a més de l'efecte simptomàtic inqüestionable, la levodopa podia modificar el curs de la malaltia de manera positiva (3). Aquest resultat van ser qüestionats amb la troballa d'un possible increment de degeneració de terminals estriatals mesurada per DaT-SPECT i per la possibilitat que la millora motora observada respecte als controls al retirar els tractaments fos deguda a un efecte simptomàtic prolongat. L'estudi LEAP (Levodopa in Early Parkinson Disease) tracta de resoldre aquesta ambigüitat mitjançant un disseny d'inici diferit. Un total de 445 pacients amb Parkinson inicial es van assignar de manera aleatoritzada: 222 al grup d'inici precoç (300 mg/dia per 80 setmanes) i 223 al grup d'inici diferit (40 setmanes placebo i 40 posteriors levodopa) (4). Al final del estudi no hi hagué diferències significatives entre ambdós grups en quant la intensitat de la malaltia ni la freqüència de complicacions motores, recolzant la hipòtesi que una més llarga exposició no influeix en la progressió i que la levodopa només té un efecte simptomàtic. L'estudi té algunes limitacions com ara el poder estadístic insuficient per a comparar els dos grups, ja que un 39% del grup amb tractament diferit va necessitar tractament dopaminèrgic abans de finalitzar les 40 setmanes de placebo i el fet d'incloure pacients de novo que podrien ser representatius d'un grup de curs més benigne. En conclusió l'estudi evidencia que la levodopa no modifica la malaltia (a dosis de 300 mg dia i en un període de 80 setmanes) i que l'inici precoç no alenteix però tampoc avança la seva progressió, de la mateixa manera que demorar l'inici del tractament tampoc té conseqüències diferencials. En base als resultats no hi hauria raó per retardar la teràpia quan esta clínicament indicada però tampoc per a precipitar-la si la simptomatologia és molt lleu i no causa disfunció.

Nous criteris diagnòstics

CINC COSES NOVES QUE HEM DE SABER SOBRE...

El 2017 la International Parkinson and Movement Disorders Society va publicar uns nous criteris diagnòstics per la paràlisi supranuclear progressiva (MDS-PSP) a on es recollien i definien com aspectes més diferencials quatre dominis funcionals, diferents fenotips de presentació clínica i s'afegia una nova categoria de certesa "suggeriu de" a la de definitiva, probable i possible (5). Investigadors de la clínica Mayo han publicat un estudi de validació d'aquests nous criteris en comparació als criteris utilitzats prèviament (NIND-SPSP) (6). Es van incloure un total de 129 pacients amb clínica de parkinsonisme i amb estudi patològic 66 de PSP i la resta d'altres patologies neurodegeneratives. La sensibilitat dels criteris MDS-PSP fou de 87.9% comparat amb 45.5% al aplicar el criteris NIND-SPSP però la especificitat fou quelcom menor (MDS-PSP 85.7%, vs. 90.5% de NIND-SPSP). També observaren que alguns individus qualificaven per mes d'una categoria diagnòstica (tipus predominant, certesa diagnòstica) a la vegada. Aquesta observació i el fet que un pacient que compleix una categoria a l'inici de la malaltia pot arribar a complir categories addicionals amb la seva progressió ha portat a la publicació d'un estudi de aplicació de normes d'assignació múltiple (7). En conclusió, malgrat que els criteris MDS-PSP han sigut àmpliament acceptats cal avaluar simplificar i normalitzar la seva utilització tant per a la recerca com per a l'assistència clínica diària.

Nova tecnologia

Els ultrasons focalitzats d'alta intensitat i guiats per ressonància magnètica (MRgFUS) es una tècnica d'ablació que no requereix incisió cranial, que permet una verificació de la diana y control de la temperatura en temps real i produeix efectes immediats clínics i anatòmics. Un estudi aleatoritzat, multicèntric i prospectiu publicat el 2016 (8) demostrà que la talamotomia per MRgFUS era efectiva en el control del tremolor essencial avaluada en un període d'un any. Recentment els mateixos autors han publicat el seguiment a dos anys, observant una estabilitat del benefici obtingut tant en la intensitat del tremolor postural i d'acció com en la incapacitat funcional (9). Els efectes secundaris que es van presentar eren relativament lleus, des de l'inici del procediment i en alguns casos varen remetre totalment durant el seguiment. Nou dels 76 pacients originals abandonaren l'estudi per manca d'efectivitat. Ara per ara, el procediment es fa unilateralment per tal d'evitar efectes secundaris del tipus de disàrtria i disfàgia. Un volum cranial gran i una densitat cranial baixa poden ser factors limitants de l'efectivitat de la tècnica.

Malgrat que aquesta tècnica té una sèrie de potencials avantatges que poden portar a un renaixement de la cirurgia funcional ablativa per el tremolor o altres trastorns del moviment com les distonies d'acció d'extremitats, es necessiten més estudis prospectius, controlats i cecs per determinar la seva eficàcia i seguretat a llarg termini, i un anàlisi ponderat d'aspectes econòmics en relació a altres procediments.

Distonia: noves causes i tractaments

Respecte a la distonia he escollit un parell de articles que posen de relleu per una banda l'importància dels estudis genètics de seqüenciació de nova generació en el reconeixement de la causa de la síndrome distònica i en la comprensió de la seva patofisiologia i per l'altre l'avanç terapèutic que també es produeix en aquest camp.

La mutació del gen KMT2B com a causa de distonia combinada d'inici primerenc fou publicada a inicis del 2017 quasi simultàniament per dos grups (10,11) en 33 pacients europeus. Posteriorment s'han publicats diferents casos, incloent població asiàtica, fent pales que aquesta alteració genètica potser explicaria el 10 % de les distonies generalitzades combinades. S'hereta de forma autosòmica dominant possiblement amb penetrància reduïda malgrat que la majoria de mutacions descrites son de novo. Aquest pacients presenten distonia d'extremitats inferiors, amb dificultat per la marxa, que posteriorment es generalitza amb afectació predominant de musculatura craneofacial i bulbar. Això darrer portarà en casos severes a la necessitat de gastrostomia per alimentació i a l'anàrtria. Altres casos descrits son més lleus, d'inici en l'adult jove o amb distonia segmentària. Molts pacients, encara que en graus variables, poden presentar dèficits cognitius, trastorns oculomotors, espasticitat, epilèpsia, alteracions psiquiàtriques o dermatològiques. Un aspecte que pot ajudar al diagnòstic es la presència de dismòrfia lleu, amb baixa estatura i pes en un terç dels pacients i alguns trets facials com cara elongada o pont nasal ample. A part de la relativa alta freqüència d'aquesta causa, és important reconèixer-la perquè molts d'aquests pacients han rebut erròniament el diagnòstic de paràlisi cerebral i per que s'ha descrit una resposta positiva al tractament amb estimulació cerebral del nucli pàl·lid intern.

La distonia mioclònia es una síndrome clínica de inici a la infantesa caracteritzada per la presència de mioclònies a musculatura axial i extremitats superiors i distonia lleu. En un 40 % dels casos es deu a mutacions en el gen e-sarcoglica i s'hereta de manera autosòmica dominant. Pràcticament no respon a cap tractament mèdic i en els darrers anys s'ha proposat, en casos que comportant incapacitat funcional, el tractament quirúrgic amb estimulació cerebral profunda. Kosutzka i col·laboradors (12) presenten el resultats a llarg termini, al menys amb cinc anys de seguiment, d'estimulació cerebral profunda del nucli pàl·lid intern en 9 pacients amb distonia-mioclònica. Les avaluacions prospectives clíniques i de vídeos estandarditzats i avaluats cegament, mostren una millora significativa tant de les mioclònies com de la distonia y la funcionalitat i qualitat de vida del pacients de manera sostinguda. Els efectes secundaris més importants foren infecció de bateries en dos casos que van ser tractades sense seqüeles. Un aspecte important d'aquest estudi és que 8 dels 9 pacients es varen poder incorporar de nou a activitats socials i d'autorealització personals.

CINC COSES NOVES QUE HEM DE SABER SOBRE...

BIBLIOGRAFIA

- (1) Postuma RB, Berg D. Prodromal Parkinson's Disease: The Decade Past, the Decade to Come. *Mov Disord.* 2019; 34: 665-675.
- (2) Schrag A, Anastasiou Z, Ambler G, et al. Predicting diagnosis of Parkinson's disease: A risk algorithm based on primary care presentations. *Mov Disord.* 2019; 34:480-486.
- (3) Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498-2508.
- (4) Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, et al. Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2019; 380:315-324.
- (5) Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the Movement Disorder Society criteria. *Mov Disord* 2017;32 :853-864.
- (6) Ali F, Martin PR, Botha H, et al. Sensitivity and Specificity of Diagnostic Criteria for Progressive Supranuclear Palsy. *Mov Disord.* 2019 Feb 6. doi: 10.1002/mds.27619.
- (7) Grimm MJ, Respondek G, Stamelou M et al. How to apply the movement disorder society criteria for diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord.* 2019 Mar 18. doi: 10.1002/mds.27666.
- (8) Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2016;375:730-739.
- (9) Chang JW, Park CK, Lipsman N, et al A prospective trial of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: Results at the 2-year follow-up. *Ann Neurol.* 2018 Jan;83(1):107-114.
- (10) Zech M, Boesch S, Maier EM, et al. Haploinsufficiency of KMT2B, encoding the lysine-specific histone methyltransferase 2B, results in early-onset generalized dystonia. *Am J Hum Genet* 2016;99:1377-1387.
- (11) Meyer E, Carss KJ, Rankin J, et al. Mutations in the histone methyltransferase gene KMT2B cause complex early-onset dystonia. *Nat Genet* 2016;49(2):223-237.
- (12) Kosutzka Z et al. Long-Term GPI-DBS Improves Motor Features in Myoclonus-Dystonia and Enhances Social Adjustment. *Movement Disorders,* 2019; 34: 87-94.

CINC COSES NOVES QUE HEM DE SABER SOBRE...

CEFALEES



Dra. Marta Torres-Ferrús

Unitat de Cefalees, Servei de Neurologia

Migraine Adaptive Brain Program, Headache Research Group, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR)

Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona

La cefalea és una de les malalties neurològiques més freqüents i discapacitants a nivell mundial. Tot i el seu evident impacte, conèixer els seus mecanismes fisiopatològics, tractaments i estratègies per minimitzar-ne el seu impacte segueix sent un repte. Tot i així, els últims anys s'ha produït un auge en la investigació de la cefalea que ens ha portat a tenir un millor coneixement de les estructures cerebrals implicades en la seva fisiopatologia i al desenvolupament de nous i tractaments específics.

Discapacitat associada a la cefalea

El Global Burden of Disease és un dels grans estudis epidemiològics a nivell mundial que descriu la càrrega de la discapacitat associada a més de 300 malalties. La migranya és la 6a malaltia més prevalent i 6a causa de discapacitat Mundial, la 4a causa de discapacitat a Espanya, la 3a causa en menors de 50 anys i la 2a causa de discapacitat neurològica després de l'ictus (1). Per tant, els resultats de l'estudi demostren, un cop més, que la cefalea tipus tensió i especialment la migranya, és una de les principals causes de discapacitat a tot el món, especialment en adults joves i dones de mitjana edat (1). D'altra banda, la cefalea també és freqüent i discapacita també als adolescents. En un estudi dut a terme a Catalunya (2), el 30,2% dels adolescents pateixen cefalea de forma recurrent i, en el 11,4% dels casos presenta característiques de migranya. Presentar cefalea es correlaciona amb hàbits de vida menys saludables com mala higiene de son o sedentarisme i comorbiditats especialment psiquiàtriques.

Genètica

Referent a la investigació traslacional, destacar l'estudi del Brainstorm Consortium que, analitzant les dades dels GWAS de 25 malalties neurològiques i psiquiàtriques té com a objectiu mesurar la correlació de les variants de risc genètic per a dos fenotips i avaluar quant connectats estan a nivell genòmic (3). Aquest estudi conclou que existeix una correlació significativa pel risc genètic entre diferents malalties psiquiàtriques (especialment TDAH, trastorn bipolar, trastorn depressiu i esquizofrènia) però en canvi, els trastorns neurològics apareixen més diferents entre si i diferents comparats amb els trastorns psiquiàtrics. La migranya és la malaltia neurològica que es va correlacionar

significativament amb el risc de patir trastorns psiquiàtrics com el TDAH, el trastorn depressiu i síndrome de Tourette.

Alteracions estructurals en migranya crònica

La migranya crònica es caracteritza per presentar cefalea més de 15 dies al mes, com a mínim 8 d'ells amb característiques de migranya. Es desconeix si aquests pacients poden presentar diferències estructurals com a conseqüència de presentar crisis de forma repetida. S'ha demostrat que els pacients amb migranya crònica presenten majors depòsits de ferro al nucli roig i la substància gris periaqüeductal (PAG), aquesta última constitueix una estructura clau en la modulació del dolor durant les crisis de migranya. A més, els depòsits a la PAG es van correlacionar amb marcadors de disfunció endotelial i ruptura de la barrera hematoencefàlica (4). Aquests resultats ens permeten hipotetitzar que l'activació repetitiva de la PAG durant els atacs de migranya podrien provocar depòsits de ferro que alhora reflecteix una possible disfunció progressiva de les estructures antinociceptives, contribuint a la cronificació de la migranya.

Tractament de la migranya

Probablement, el tema que desperta més interès a dia d'avui són els nous tractaments preventius per la migranya, els anticossos monoclonals contra el pèptid relacionat amb el gen de la calcitonina (CGRP). El CGRP és un neuropèptid que s'ha demostrat que s'allibera durant les crisis de migranya pels aferents trigeminals i que té un paper a nivell perifèric, actuant com a vasodilatador, però també una acció central, ja que s'ha vist implicat en els mecanismes de transmissió i regulació del dolor en diverses estructures claus en la fisiopatologia de la migranya.

S'han desenvolupat 3 anticossos monoclonals contra el CGRP lliure (Galcanezumab, Fremanezumab i Eptinezumab) i 1 contra el receptor de CGRP (Erenumab). Les 4 molècules han comunicat eficàcia i seguretat en assajos clínics fase III per al tractament preventiu de la migranya episòdica i crònica, globalment demostrant reduccions en la freqüència de cefalea que van de 2,9 a 4,5 dies/mes en migranya episòdica i 4,3 a 8,2 dies/mes en migranya crònica i ratis de resposta, entesa com una

CINC COSES NOVES QUE HEM DE SABER SOBRE...

reducció freqüència >50%, que van del 27,6 al 62,3% (5).

Cada vegada però, coneixem més informació sobre el perfil d'acció i eficàcia d'aquests nous fàrmacs. Així, recentment s'ha publicat l'anàlisi post-hoc dels estudis fase III en migranya episòdica que avalua als pacients amb alta taxa resposta (>75% i 100% de reducció de freqüència) a Galcanezumab (6). Aproximadament el 40% dels pacients tractats amb Galcanezumab van presentar resposta del 100% durant com a mínim un mes, i el 13% va mantenir aquesta resposta com a mínim 2 dels últims 3 mesos de l'estudi. Una alta possible avantatge dels anticossos monoclonals contra el CGRP sembla la rapidesa en l'inici d'acció. En els estudis fase III tant per migranya episòdica com crònica s'ha demostrat un inici d'eficàcia d'Erenumab comparat amb placebo durant la primera setmana de tractament, que en alguns casos ja assoleix significació estadística (7). A més d'assolir les mesures d'eficàcia primàries com són la reducció en freqüència de la migranya, els anticossos monoclonals contra el CGRP també han demostrat benefici en altres mesures d'eficàcia secundàries com és la reducció en el consum d'analgèsics o la millora en discapacitat i qualitat de vida.

Per tant, els anticossos monoclonals contra el CGRP són tractaments específics, efectius i segurs per al tractament preventiu de la migranya episòdica i crònica que estarien indicats en aquells pacients que han fallat a, com a mínim, 2 classes de preventius ja sigui per falta d'eficàcia, mala tolerància o contraindicació (8).

Tractament d'altres cefalees menys freqüents

Finalment, cal destacar que un estudi obert ha demostrat l'eficàcia del tractament amb toxina botulínica utilitzant el protocol PREEMPT per al tractament de cefalea en agrupaments crònica refractària (9). En els 17 pacients que van completar el seguiment, el 58,8% va reduir a més de la meitat el temps amb cefalea així com reducció de dies de cefalea, intensitat i discapacitat associada. Per últim, s'han publicat de les guies de consens de la European Headache Federation per al diagnòstic, tractament i seguiment de la hipertensió endocranial idiopàtica (10), que introdueixen l'ús de OCT en quantificació del papil·ledema per al diagnòstic i seguiment i posen èmfasi en la pèrdua de pes com a únic tractament modificador de la malaltia amb evidència limitada per acetazolamida, topitamat, PL repetitives i tècniques quirúrgiques.

BIBLIOGRAFIA

- (1) GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17(0):954-76.
- (2) Torres-Ferrus M, Vila-Sala C, Quintana M, Ajanovic S, Gallardo VJ, Gomez JB, et al. Headache, comorbidities and lifestyle in an adolescent population (The TEENs Study). *Cephalalgia.* 2018;[Epub ahead of print].
- (3) Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, Duncan L, et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science (80-).* 2018;360(6395):eaap8757.
- (4) Domínguez C, López A, Ramos-Cabrer P, Vieites-Prado A, Pérez-Mato M, Villalba C, et al. Iron deposition in periaqueductal gray matter as a potential biomarker for chronic migraine. *Neurology.* 2019;92(10):e1076-85.
- (5) Tepper SJ. CGRP and headache: a brief review. *Neurol Sci.* 2019;40:99-105.
- (6) Rosen N, Pearlman E, Ruff D, Day K, Jim Nagy A. 100% Response Rate to Galcanezumab in Patients With Episodic Migraine: A Post Hoc Analysis of the Results From Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 Studies. *Headache.* 2018;58(9):1347-57.
- (7) Schwedt T, Reuter U, Tepper S, Ashina M, Kudrow D, Broessner G, et al. Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. *J Headache Pain.* 2018;19(1).
- (8) Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain.* 2019;20(1).
- (9) Lampl C, Rudolph M, Bräutigam E. OnabotulinumtoxinA in the treatment of refractory chronic cluster headache. *J Headache Pain.* 2018;19(1).
- (10) Hoffmann J, Mollan SP, Paemeleire K, Lampl C, Jensen RH, Sinclair AJ. European headache federation guideline on idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain.* 2018;19(1).

CINC COSES NOVES QUE HEM DE SABER SOBRE...

DEMÈNCIES



Dr. Miquel Aguilar i Barberà

Director Mèdic de la Unitat de Malalties Neurodegeneratives.

DOMUS Vi - Bonanova - Barcelona.

Àptima Terrassa/Sant Cugat.

Gabinet de Neurologia Sabadell

El creixement de la demència és un motiu important de preocupació, encara hi ha moltes mancances de coneixement que formen un puzzle inacabat.

Diagnosticar aviat és important

Els avantatges de poder donar un diagnòstic de certesa són rellevants: permet introduir tractaments simptomàtics, posar en marxa mesures de prevenció, participar en estudis de recerca, tenir coneixement de quin pot ser el pronòstic, i sobretot poder prendre decisions de futur en un moment en que la persona es conscient del que li pot passar i es lliure de donar les seves indicacions.

El diagnòstic de sospita neix d'una bona anamnesis i exploració. La selecció de biomarcadors adequats poden assegurar-nos el diagnòstic, en la majoria dels casos, si aquest no és factible serà la progressió de la malaltia que ens donarà la confirmació, o bé tindrem d'esperar l'estudi patològic al final de la vida.

Cal seguir investigant proves neuropsicològiques senzilles que ajudin a la detecció precoç i a fer predicció de la conversió a demència. (1).

Avui dia determinar l'apoE en el deteriorament cognitiu lleuger amnèsic (DCL-A), ha passat del camp de la recerca a la pràctica assistencial. Cal conèixer el risc de conversió a demència i predir la resposta als diferents tractaments (2).

L'estudi volumètric de l'hipocamp permet detectar el grau d'atròfia en la malaltia d'Alzheimer (MA) i si se li sumen altres variables clíniques i biomarcadors, es poden identificar aquells subjectes que progressaran més ràpidament (3).

El PET d'amiloide té una alta sensibilitat i especificitat per visualitzar els dipòsits d'amiloide (11C-PIB, 18F-Flutemetamol, 18F-Florbetapir i 18F-Florbetaben), no es pot indicar de forma rutinària pel seu elevat cost (Guies de Pràctica Clínica - SCN). Ara la PET de tau, amb el [18F] Flortaucipir, ens permet complementar de forma incruenta el diagnòstic de seguretat de MA, discriminar entre aquesta i controls (sensibilitat: 89.9%, especificitat: 90.6%) i amb altres patologies neurodegeneratives (sensibilitat: 96.8%, especificitat: 87.9% (4)).

En la MA la disminució dels nivells de l'amiloide-B (AB-42) en el LCR i l'augment de Tau total (tTAU) i fosfo-TAU (pTAU) tenen una elevada sensibilitat i especificitat per fer el diagnòstic. (5). Els valors poden variar en funció de la tècnica emprada i del laboratori, cal tenir present els valors de referència, i la forma d'emmagatzemar la mostra. (6).

En les persones de més de 85 anys si les xifres de AB-42 són molt baixes i les de tTAU molt elevades indiquen mal pronòstic vital (7).

Podem millorar la sensibilitat al diagnòstic de la MA, determinant la TAU N-224, que es troba més elevada en relació a controls ($p < 0.001$) i respecte a altres taupaties PSP i DCB ($p < 0.0001$), i alhora permet pronosticar millor la conversió a demència del DCL ($p < 0.0001$). (8).

La relació AB42/40 aporta més sensibilitat al diagnòstic de MA que la concentració aïllada de AB-42 (9) (10).

En les fases més inicials del DCL, l'estudi de la AB-42 i la tTAU i pTAU en el LCR poden trobar-se xifres normals que no permeten arribar a la seguretat desitjada, i és necessari determinar altres biomarcadors d'alteració metabòlica, neurodegeneració axonal, inflamació, o disfunció de la sinapsi. (11).

Indiquen neurodegeneració els neurofilaments de cadena lleugera (NfL), les subunitats pesades (NFH) i la proteïna semblant a la visinina (VILIP-1); indica inflamació la proteïna tipus 1 de quitinasa-3 (YKL-40); i són biomarcadors de disfunció sinàptica la neurogranina, i la proteïna 25 associada al sinaptosoma (SNAP-25) (12). La seva determinació permet el diagnòstic diferencial entre les diferents entitats neurodegeneratives i són predictors de la progressió del deteriorament cognitiu (13) (14) (15).

Els nivells de tTAU, pTau, SNAP-25, Neurogranina, VILIP-1 i YKL-40 es modifiquen gairebé 20 anys abans de l'aparició dels símptomes, totes elles són anomalies primerenques que suggereixen que el dany sinàptic, la lesió neuronal i la neuroinflamació comencen molt aviat i en paral·lel a l'acumulació d'amiloide en el cervell. (16) (17).

La precocitat de l'alteració de la sinapsi és un fet en la MA,

CINC COSES NOVES QUE HEM DE SABER SOBRE...

i si quantifiquem les proteïnes derivades de la mateixa, tindrem dades per valorar la progressió en els estadis preclínic (18).

També la determinació de micro-RNA relacionats amb la MA permetrà apropar-nos al diagnòstic en fases molt inicials del procés (19).

Les possibilitats de l'estudi del LCR semblen inesgotables, i en un dels darrers articles en parlen dels "12 nous marcadors per millorar el diagnòstic a LCR" (20).

És fonamental disposar de biobanks que permetin emmagatzemar i conservar les mostres biològiques, acompanyades de les corresponents avaluacions clíniques que ens permetin fer correlacions i seguir investigant nous biomarcadors (21).

Estudiar biomarcadors en el plasma com la tTAU (22) o la AB42/40 (23) és factible amb els desenvolupament de noves tecnologies (24), i això obre la possibilitat d'arribar més aviat a la sospita de risc de MA amb mètodes no invasius.

La nova i "vella" entitat LATE

El 30 d'abril de 2019 surt a la llum una publicació de consens internacional, que defineix una nova entitat, el LATE o l'encefalopatia TDP-43 relacionada amb l'edat amb predomini d'afectació límbica.

Afecta a persones adultes majors, amb clínica de deteriorament cognitiu tipus MA que presenten exclusivament dipòsits de proteïna TDP-43 a la amígdala, hipocamp i escorça frontal mitja.

La TDP-43 mal plegada té un paper causal en la majoria dels casos d'esclerosi lateral amiotròfica (ELA) i en els de degeneració lobular frontotemporal (DLFT) (25) i ara sabem que els dipòsits de TDP-43 són molt comuns en les persones de més de 85 anys (25%), i que la seva presentació justifica les alteracions cognitives. El LATE es distingeix de la degeneració lobular frontotemporal (DLFT-TDP-43) per la seva epidemiologia i per la distribució neuroanatómica dels dipòsits de TDP-43.

El LATE fins ara és un diagnòstic retrospectiu que neix de l'anàlisi de les autòpsies de persones grans normals o que presentaven en vida deteriorament cognitiu. En funció de l'extensió dels dipòsits es consideren tres estadis del procés, a més afectació correspon més deteriorament, i en les fases més avançades poden coincidir amb altres patologies cerebrals comòrbides, que sovint inclouen plaques d'amiloide-B i taupatia.

Atès que les persones "més velles" tenen major risc de LATE, i per altra banda els subjectes d'edat avançada constitueixen un grup demogràfic en ràpid creixement, aquesta entitat tindrà un impacte creixent en el futur.

Avui dia el diagnòstic clínic de LATE només es pot

fer descartant altres patologies. És un diagnòstic per eliminació. Un adult major que presenta una clínica tipus MA amb afectació fonamental de la memòria episòdica, on l'estudi de LCR no demostra un patró MA o alteració aïllada de la tau, i que la neuroimatge estructural demostra una atròfia selectiva o rellevant de la regió de l'hipocamp ha de fer sospitar el LATE (26).

Present i futur en el tractament de l'Alzheimer (on som, cap on anem) "nova visió dels problemes"

En el tractament de la MA s'ha avançat poc en els darrers 15 anys (2003). La recerca s'ha dirigit a millorar els nivells d'acetilcolina de forma directa o indirecta, a reduir els dipòsits de beta-amiloide (inhibidors de la BACE, inhibidors de la gamma-secretasa, i aclariment dels dipòsits amb immunoteràpia passiva o activa) i ara és vol actuar sobre els mecanismes de la tau a través de la seva estabilització, inhibidors de l'agregació de tau, i aclariment de la p-tau. També és evident l'existència de la neuroinflamació i es treballa amb inhibidors de l'activació microglial (27).

La majoria d'estudis de recerca s'han fet i es fan, amb assajos clínics amb "monoteràpies" comparada a placebo, i gairebé cap ha aconseguit modificar la progressió de la malaltia o millorar els símptomes. Els resultats han estat poc esperançadors, el que demostra una vegada més que la malaltia d'Alzheimer és un procés neurodegeneratiu, complex, multisistema, multidomini, amb diferents patologies i xarxes d'interacció dinàmiques.

Si volem canviar la seva història natural de la MA, fer tractaments dirigits a fases molt inicials i/o dur a terme tractaments "combinats" dirigits a "més d'una diana" (28).

Els avantatges d'avaluar dos o més fàrmacs són múltiples, ofereixen més flexibilitat, possibilitat de poder avaluar cada un per separat; descobrir les sinèrgies de la combinació; emprar diferents mecanismes sobre una mateixa diana; avaluar diferents mètodes de lliurament del fàrmac i formes temporals d'administració; tractaments simultanis o seqüencials; i molècules multifuncionals (28).

Els processos que s'alteren amb l'envelliment i que precedeixen a la neurodegeneració inclouen inflamació, autofàgia alterada, disfunció vascular, pèrdua sinàptica, disfuncions mitocondrials, metabòliques, i canvis epigenètics. Aquests processos proporcionen nombrosos objectius nous per al desenvolupament de nous fàrmacs per la MA (29).

La ferroptosi és un concepte que reneix de l'oblit. El ferro és un metall abundant en el cervell i crucial per la vida. Tan ell com el calci i les seves relacions han de ser reconsiderades. Ambdós són essencials per a la funció neuronal normal. S'han d'evitar els excessos que poden dur al estrès oxidatiu, a l'alteració mitocondrial i de la homeòstasi i conduir a la mort. El tractament de la dis-homeòstasi del ferro en el cervell representa un enfocament racional per tractar la MA (30) (31).

CINC COSES NOVES QUE HEM DE SABER SOBRE...

Els neuropèptics com la grelina, neurotensina, PACAP, neuropèptic Y, substància P i la orexina poden ser neuroprotectores reduint l'acumulació de AB; augmentant el transport neuronal de glucosa i la producció de neurotrofines; inhibint l'estrès reticular endoplasmàtic i la autofàgia; i modulant l'activitat dels canals de potassi (32).

Per millorar la farmacocinètica i travessar la BHE tenim sistemes d'alliberació prometedors: nanopartícules polimèriques i metàl·liques; liposomes i ciclodextrines (33).

Els equips d'investigació en el terreny del tractament de la MA i d'altres demències han de ser honestos, i acceptar que encara avui dia que no saben tota la veritat. Quan oferim la possibilitat de participar en estudis de recerca s'han d'explicar els projectes de forma comprensible, deixant clar tots els aspectes lligats a la metodologia i a les seves limitacions.

Prevenió primària i secundària en el deteriorament cognitiu i la demència

Son molts els factors de risc que afavoreixen el deteriorament cognitiu i la conversió a MA. Val la pena insistir en la necessitat de tractar els factors de risc vascular especialment la diabetis (34), detectar i tractar la depressió, evitar els TCE repetits i l'aïllament social, i per altra banda modificar l'estil de vida, en positiu, una bona dieta, augmentar l'activitat física, la intel·lectual i incrementar les relacions socials.

Els suplementes alimentaris tenen valor demostrat. El estudi LipiDiDiet als tres anys de seguiment demostra una millora significativa de la memòria episòdica i és manté la funcionalitat. (35) i pot millorar la conducta social (36).

La dieta cetònica, baixa en carbohidrats i alta en greixos, aporta cetones com a font d'energia suplementària, davant del dèficit metabòlic de la glucosa. Aquesta dieta pot reduir l'acumulació de plaques d'amiloide i revertir la toxicitat del AB (37).

L'alteració del cicle del son és un factor de risc de MA. Sembla haver-hi una relació bidireccional entre MA i somni deficient. La manca de son condueix a una alteració de la regulació de la síntesi de proteïnes, del seu plegament, desagregació i de la seva degradació (38) (39).

El gran valor de la família

La família és el recurs essencial al costat de les persones que pateixen demència. La seva convivència els fa "experts" en sofriment, càrrega i coneixement. Totes les famílies necessiten conèixer la malaltia, els seus canvis, la seva evolució i saber com actuar. Oferir formació continuada és un element imprescindible que ha d'estar present sempre en la estratègia de tractament de la malaltia.

Cada família és diferent. Avui dia la població és més cosmopolita, dins la nostra societat conviuen diferents ètnies i cultures. És necessari que els professionals de

la salut, coneguin i respectin els valors culturals que fan diferents als cuidadors. Les persones lligades a la cultura de l'Islam veuen la demència com la "conseqüència d'una manca d'harmonia familiar", ho viuen com un "estigma". La seva tasca de cuidar es "positiva i reparadora", l'entorn familiar i veïnal li ofereix el seu suport. Aquestes famílies no accepten la institucionalització dels seus familiars ja que ho veuen com un acte moralment impropri (40).

RESUM

1. Arribar a la sospita es fàcil, al diagnòstic definitiu pot ser complicat. Ens ajuda la recerca clínica, complementada amb els biomarcadors de neuroimatge, plasma i LCR.
2. Cal seguir investigant en la etiologia neurodegenerativa dels processos que poden conduir a la demència. Son necessaris estudis de correlació clínics / patològics; i alhora seguir aprofundint amb nous biomarcadors que ens permetin diagnosticar-los el més aviat possible.
3. Són necessàries "noves mirades" per descobrir a on podem incidir en el tractament de les demències. En el futur els estudis de recerca que ens permetin modificar el curs natural de les malalties neurodegeneratives han de combinar objectius dirigits a diferents dianes i a diferents mecanismes.
4. La prevenció primària i secundària, dirigida a canvis en l'estil de vida, i l'actuació sobre els factors de risc modificables és fonamental. No oblidar la importància de la detecció i tractament de la diabetis i la normalització del cicle vigília/son.
5. La família és el millor recurs. La aproximació a ella ha de ser respectuosa en tots els seus aspectes, no oblidant les diferències culturals.

CINC COSES NOVES QUE HEM DE SABER SOBRE...

BIBLIOGRAFIA

- (1) Torrealba E, Garcia-Morales P, Cejudo JC, Diaz M, Rodriguez-Esparragon F, Fabre O, Mesa-Herrera F, Marin R, Sanchez-Garcia F, Rodriguez-Perez A, Gramunt N. In-Out-Test: A New Paradigm for Sorting the Wheat from the Chaff in Prodromal Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2019;67(1):265-277.
- (2) Najm R, Jones EA, Huang Y. Apolipoprotein E4, inhibitory network dysfunction, and Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2019 Jun 11;14(1):24.
- (3) Liedes , Lötjönen J, Kortelainen JM, Novak G, van Gils M, Gordon MF; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; and the Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Flagship Study of Ageing. Multivariate Prediction of Hippocampal Atrophy in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2019;68(4):1453-1468.
- (4) Ossenkoppele R, Rabinovici GD, Smith R, Cho H, Schöll M, Strandberg, Palmqvst S, Mattsson N, Janelidze S, Santillo A, Ohlsson T, Jögl J, Tsai R, La Joie R, Kramer J, Boxer AL, Gorno-Tempini ML, Miller BL, Choi JY, Ryu YH, Hansson O. Discriminative Accuracy of (18F) flortaucipir Positron Emission Tomography for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA.* 2018. Sep 18; 320(11): 1151-1162.
- (5) Seino Y, Nakamura T, Kawarabayashi T, Hirohata M, Narita S, Wakasaya Y, Kaito K, Ueda T, Harigaya Y, Shoji M. Cerebrospinal Fluid and Plasma Biomarkers in Neurodegenerative Diseases. *J Alzheimers Dis.* 2019; 68(1): 395-404.
- (6) Delaby C, Muñoz L, Torres S, Nadal A, Le Bastard N, Lehmann S, Lleó A, Alcolea D. Impact of CSF storage volume on the analysis of Alzheimer's disease biomarkers on an automated platform. *Clin Chim Acta.* 2019 Mar;490:98-101.
- (7) Ribbe M, Kern S, Börjesson Hansson A, Östling S, Zetterberg H, Blennow K, Skoog I. Amyloid B42 and Total Tau Levels in Cerebrospinal Fluid Associate with Survival in an 85-Year-Old Population-Based Cohort Followed until Death. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2019 Apr 10;47(1-2):114-123.
- (8) Cicognola C, Brinkmalm G, Wahlgren J, Portelius E, Gobom J, Cullen NC, Hansson O, Parnetti L, Constantinescu R, Wildsmith K, Chen HH, Beach TG, Lashley T, Zetterberg H, Blennow K, Höglund K. Novel tau fragments in cerebrospinal fluid: relation to tangle pathology and cognitive decline in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2019 Feb;137(2):279-296.
- (9) Hansson O, Lehmann S, Otto M, Zetterberg H, Lewczuk P. Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid B (AB) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Res Ther.* 2019 Apr 22;11(1):34.
- (10) Biscetti L, Salvadori N, Farotti L, Cataldi S, Eusebi P, Paciotti S, Parnetti L. The added value of AB42/AB40 in the CSF signature for routine diagnostics of Alzheimer's disease. *Clin Chim Acta.* 2019 Mar 4;494:71-73.
- (11) Bos I, Vos S, Verhey F, Scheltens P, Teunissen C, Engelborghs S, Sleegers K, Frisoni G, Blin O, Richardson JC, Bordet R, Tsolaki M, Popp J, Peyratout G, Martinez-Lage P, Tainta M, Lleó A, Johannsen P, Freunde-Levi Y, Frölich L, Vandenberghe R, Westwood S, Dobricic V, Barkhof F, Legido-Quigley C, Bertram L, Lovestone S, Streffer J, Andreasson U, Blennow K, Zetterberg H, Visser PJ. Cerebrospinal fluid biomarkers of neurodegeneration, synaptic integrity, and astroglial activation across the clinical Alzheimer's disease spectrum. *Alzheimers Dement.* 2019 Mar 7;pii: S1552-5260 (19)30018-4.
- (12) Park JE, Choi KY, Kim BC, Song MK, Lee JJ, Kim J, Song HC, Kim HW, Ha JM, Seo EH, Song WK, Park SG, Lee JS, Lee KH. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Diagnosis of Prodromal Alzheimer's Disease in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2019 Mar 12; 12:9(1):100-113.
- (13) Merluzzi AP, Vogt NM, Norton D, Jonaitis E, Clark LR, Carlsson CM, Johnson SC, Asthana S, Blennow K, Zetterberg H, Bendlin BB. Differential effects of neurodegeneration biomarkers on subclinical cognitive decline. *Alzheimers Dement (N Y).* 2019 Apr 12;5:129-138.
- (14) Alcolea D, Irwin DJ, Illán-Gala I, Muñoz L, Clarimón J, McMillan CT, Fortea J, Blesa R, Lee EB, Trojanowski JQ, Grossman M, Lleó A. Elevated YKL-40 and low sAPPB:YKL-40 ratio in antemortem cerebrospinal fluid of patients with pathologically confirmed FTLD. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019 Feb;90(2):180-186.

CINC COSES NOVES QUE HEM DE SABER SOBRE...

BIBLIOGRAFIA

- (15) Niikado M et als .Evaluation of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Chain as a Routine Biomarker in a Memory Clinic. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019 Mar 14;74(4):442-445.
- (16) Schindler SE, Li Y2, Todd KW, Herries EM, Henson RL, Gray JD, Wang G, Graham DL, Shaw LM, Trojanowski JQ, Hassenstab JJ, Benzinger TLS, Cruchaga C, Jucker M, Levin J, Chhatwal JP, Noble JM, Ringman JM, Graff-Radford NR, Holtzman DM, Ladenson JH, Morris JC, Bateman RJ, Xiong C, Fagan AM; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Emerging cerebrospinal fluid biomarkers in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2019 May;15(5):655-665.
- (17) Wang L; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of cerebrospinal fluid Neurogranin with Alzheimer's disease. *Aging Clin Exp Res*. 2019 Feb;31(2):185-191.
- (18) Lleó A, Núñez-Llaves R, Alcolea D, Chiva C, Balateu-Pañós D, Colom-Cadena M, Gomez-Giro G, Muñoz L, Querol-Vilaseca M, Pegueroles J, Rami L, Lladó A, Molinuevo JL, Tainta M, Clarimón J, Spires-Jones T, Blesa R, Fortea J, Martínez-Lage P, Sánchez-Valle R, Sabidó E, Bayés A, Belbin O.Changes in Synaptic Proteins Precede Neurodegeneration Markers in Preclinical Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid. *Mol Cell Proteomics*. 2019 Mar;18(3):546-560.
- (19) Wiedrick JT, Phillips JI, Lusardi TA, McFarland TJ, Lind B, Sandau US, Harrington CA, Lapidus JA, Galasko DR, Quinn JF, Saugstad JA.Validation of MicroRNA Biomarkers for Alzheimer's Disease in Human Cerebrospinal Fluid. *J Alzheimers Dis*. 2019;67(3):875-891.
- (20) Khoonsari PE, Shevchenko G, Herman S, Remnestål J, Giedraitis V, Brundin R, Degerman Gunnarsson M, Kilander L, Zetterberg H, Nilsson P, Lannfelt L, Ingelsson M, Kultima K.Improved Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease by Integrating ELISA and Mass Spectrometry-Based Cerebrospinal Fluid Biomarkers. *J Alzheimers Dis*. 2019;67(2):639-651.
- (21) Tashjian RS, Vinters HV, Yong WH.Biobanking of Cerebrospinal Fluid. *Methods Mol Biol*. 2019;1897:107-114.
- (22) Pase MP, Beiser AS, Himali JJ, Satizabal CL, Aparicio HJ, DeCarli C, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Assessment of Plasma Total Tau Level as a Predictive Biomarker for Dementia and Related Endophenotypes. *JAMA Neurol*. 2019 Mar 4.
- (23) Pérez-Grijalba V, Romero J, Pesini P, Sarasa L, Monleón I, San-José I, Arbizu J, Martínez-Lage P, Munuera J, Ruiz A, Tárraga L, Boada M, Sarasa M. Plasma AB42/40 Ratio Detects Early Stages of Alzheimer's Disease and Correlates with CSF and Neuroimaging Biomarkers in the AB255 Study. *J Prev Alzheimers Dis*. 2019;6(1):34-41.
- (24) Zetteberg H. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease - An Update. *J Neurosci Methods*, 2019 May 1; 319:2-6.
- (25) Laferrière F, Maniecka Z, Pérez-Berlanga M, Hruska-Plochan M, Gilhespy L, Hock EM, Wagner U, Afroz T, Boersema PJ, Barmettler G, Foti SC, Asi YT, Isaacs AM, Al-Amoudi A, Lewis A, Stahlberg H, Ravits J, De Giorgi F, Ichas F, Bezard E, Picotti P, Lashley T, Polymenidou M.TDP-43 extracted from frontotemporal lobar degeneration subject brains displays distinct aggregate assemblies and neurotoxic effects reflecting disease progression rates. *Nat Neurosci*. 2019 Jan;22(1):65-77.
- (26) Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, Jack CR, Boyle PA, Arfanakis K, Rademakers R, Alafuzoff I, Attems J, Brayne C, Coyle-Gilchrist ITS, Chui HC, Fardo DW, Flanagan ME, Halliday G, Hokkanen SRK, Hunter S, Jicha GA, Katsumata Y, Kawas CH, Keene CD, Kovacs GG, Kukull WA, Levey AI, Makkinejad N, Montine TJ, Murayama S, Murray ME, Nag S, Rissman RA, Seeley WW, Sperling RA, White Iii CL, Yu L, Schneider JA. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain*. 2019 Jun 1;142(6):1503-1527.
- (27) Dong Y, Li X, Hou L. Drug Development for Alzheimer's Disease: Microglia Induced Neuroinflammation as a Target?. *Int J Mol Sci* 2019 Jan 28;20(3).
- (28) Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future

CINC COSES NOVES QUE HEM DE SABER SOBRE...

BIBLIOGRAFIA

- Pharmacotherapy Options. *J Alzheimers Dis* 2019; 67(3):779-794.
- (29) Hara Y, McKeehan N, Fillit HM. Translating the biology of aging into novel therapeutics for Alzheimer disease. *Neurology* 2019 Jan 8;92(2): 84-93.
- (30) Núñez MT, Hidalgo C. Noxious Iron-Calcium Connections in Neurodegeneration. *Front Neurosci.* 2019 Feb 12;13:48.
- (31) Nikseresht S, Bush AI, Ayton S. Treating Alzheimer's disease by targeting iron. *Br J Pharmacol*, 2019 Jan 10.
- (32) Chen XY, Du YF, Chen L. Neuropeptides Exert Neuroprotective Effects in Alzheimer's Disease. *Front Mol Neurosci.* 2019 Jan 11; 11:493.
- (33) Wong KH, Riaz MK, Xie Y, Zhang X, Liu Q, Chen H, Bian Z, Chen X, Lu A, Yang Z. Review of Current Strategies for Delivering Alzheimer's Disease Drugs across the Blood-Brain Barrier. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 17; 20 (2).
- (34) McIntosh EC, Nation DA; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Importance of Treatment Status in Links Between Type 2 Diabetes and Alzheimer Disease. *Diabetes Care.* 2019 Mar 4. pii:dc181399.
- (35) Cummings J, Scheltens P, McKeith I, Blesa R, Harrison JE, Bertolucci PH, Rockwood K, Wilkinson D, Wijker W, Bennett DA, Shah RC. Effect Size Analyses of Souvenaid in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;55(3):1131-1139.
- (36) Pardini M, Serrati C, Guida S, Mattei C, Abate L, Massucco D, Sassos D, Amore M, Krueger F, Cocito L, Emberti Gialloreti L. Souvenaid reduces behavioral deficits and improves social cognition skills in frontotemporal dementia: a proof-of-concept study. *Neurodegener Dis.* 2015;15(1):58-62.
- (37) Broom GM, Shaw IC, Rucklidge JJ. The ketogenic diet as a potential treatment and prevention strategy for Alzheimer's disease. *Nutrition.* 2019 Apr; 60:118-121.
- (38) Irwin MR, Vitiello MV. Implications of sleep disturbance and inflammation for Alzheimer's disease dementia. *Lancet Neurol.* 2019 Mar; 18(3): 296-306.
- (39) Minakawa EN, Wada K, Nagai Y. Sleep Disturbances as a Potential Modifiable Risk Factor for Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 13;20 (4).
- (40) Abojabel H, Werner P. Exploring family stigma among caregivers of persons with Alzheimer's disease: The experience of Israeli-Arab caregivers. *Dementia (London).* 2019 Jan; 18(1): 391-408.

SI

Retirada del tractament antiepilèptic en les Epilèpsies Generalitzades Idiopàtiques / *¿Se debe retirar el tratamiento en epilepsias generalizadas idiopáticas?*



Dr. Xavier Salas Puig

Institut de Recerca Vall d'Hebron. Unitat Transversal Epilèpsia
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona

Les anomenades epilèpsies generalitzades idiopàtiques (EGI) es caracteritzen per tenir generalment una bona resposta al tractament. La majoria de malalts estan lliures de crisis i sovint es planteja la possibilitat de suspendre el tractament. A la infantesa hi ha dues síndromes epilèptiques dintre de les EGI amb molt bon pronòstic com són l'epilèpsia absències infantil i l'epilèpsia mioclònica infantil. En ambdues síndromes la majoria arriba a estar sense crisis i sense tractament.

El problema més complicat es planteja amb les síndromes EGI que comencen a l'adolescència (absències juvenils; mioclònica juvenil; fotogènica; primària de la lectura; sols crisis tònic -clòniques). Quan l'adolescent té les primeres crisis sempre pregunta: quan de temps hauré de prendre el tractament? Tots sabem el difícil que és convèncer al pacient de la necessitat de prendre regularment el tractament antiepilèptic. És fàcil d'entendre que en aquests tipus d'epilèpsia amb bona resposta al tractament en monoteràpia conforme passen els anys tant el malalt com el metge intentin suprimir el tractament. És clar que la qualitat de vida millora al veure que no tens crisis i no prens tractament.

Malauradament, una de les característiques de les EGI que apareixen a l'adolescència és l'alta probabilitat de recaiguda al suspendre el tractament. Tots hem tractat pacients que després de diversos anys asimptomàtics amb monoteràpia a dosis molt baixes recauen en suspendre el tractament.

Els estudis de retirada del tractament antiepilèptic generalment estudien una sèrie de pacients amb diferents tipus d'epilèpsia. Havíem après fa uns anys que després de cinc anys de no tenir cap crisis es podia treure el tractament. El problema és que si fem això l'índex de recaigudes és, en el millor dels casos, del 23.7% segons l'estudi clàssic dels Oller (1). Aquests autors van trobar com factors desfavorables: 1. El retard d'inici del tractament (anomenat "temps perdut"); 2. Tenir una epilèpsia generalitzada simptomàtica; 3. Patir diversos tipus de crisis especialment crisis atòniques; crisis tòniques; absències atípiques; crisis focals amb generalització secundària; 4. Haver patit status epilèptic durant l'evolució; 5. Tenir dany neurològic permanent.

En una metanàlisi recent sobre 10 estudis analitzant un

total de 1769 pacients nens i adults, van trobar un índex de recaiguda del 46%. Els factors de risc que fan difícil la supressió del tractament són: 1. Durada de l'epilèpsia. 2. Durada del temps lliure de crisis. 3. Antecedents de crisis febrils. 4. Més de 10 crisis abans de suspendre el tractament. 5. No tenir una síndrome epilèptica de bon pronòstic (ara en diuen "self-limited"). 6. Quocient intel·lectual menor de 70. 8. Anomalies epileptiformes a l'EEG a l'hora de suprimir el tractament. Altres factors que intervenen com a possibilitat de recaiguda són el sexe femení, el nombre de fàrmacs antiepilèptics provats abans de controlar les crisis, la història familiar d'epilèpsia, tenir crisis focals. A més a més dels factors durada de l'epilèpsia, durada del temps lliure de crisis i les anomalies epileptiformes a l'EEG (2,3,4). Si ens atenem a les EGI, són pocs els estudis que analitzen les recaigudes en suspendre el tractament (5,6). De fet, una de les idees més o menys fixes és considerar el tractament de per vida als pacients amb EGI. Però, es veritat que no es pot suspendre el tractament als pacients amb EGI d'inici a l'adolescència ?.

La posició més còmoda és dir-li al pacient que té una epilèpsia amb bon pronòstic en quan a control de crisis però que ha de prendre el tractament tota la vida. La majoria d'estudis sobre pronòstic a llarg termini de les EGI han demostrat un alt índex de recaigudes en suspendre el tractament. La nostra experiència en un estudi prospectiu sobre 22 pacients amb epilèpsia mioclònica juvenil tractats des del començament amb valproat i seguits durant 7.7 anys, només un pacient arriba a estar sense tractament i sense crisis al final del seguiment (7). Si analitzem els casos amb absències juvenils, l'índex de recaigudes és 75%, si son pacients amb només crisis tònic-clòniques és del 84% i si es tracta de pacients amb epilèpsia fotogènica (és a dir pacients que només tenen crisis induïdes per estímuls visuals i amb característiques d'EGI) l'índex de recaigudes és més baix, del 28.5%. Per tant, en les EGI si bé el control de crisis és molt elevat fins i tot amb monoteràpia a dosis baixes (8) el percentatge de recaigudes és alt. Només en el cas d'epilèpsia fotogènica s'arriba a estar sense crisis i sense tractament en un nombre elevat de pacients sobre tot a partir dels 25 anys d'edat moment en el que molts pacients deixen de ser fotosensibles.

Els recent estudis a molt llarg termini fets per el Dr. Janz i el seu grup de Berlin ens demostren que de 66 pacients amb epilèpsia mioclònica juvenil seguits un promig de

LA CONTROVÈRSIA

44.6 anys, el 59% estan lliures de crisis i 11 casos romanen sense crisis i sense tractament (16.6%) (9). En un estudi de 42 pacients amb EGI i només crisis tònico-clòniques del despertar, el 62% estan lliures de crisis després de quaranta anys de seguiment i 5 estan sense crisis i sense tractament (11.9%) (10).

En un treball molt recent del nostre grup, encara no publicat, en 32 pacients amb EGI tractats des del començament amb levetiracetam, amb un seguiment de 4.4 anys, tres casos estan sense crisis i sense tractament (9.4%).

Podem dir, doncs, que aproximadament en un 10-15% de pacients amb EGI es pot arribar a estar sense crisis i sense

tractament a llarg termini. Probablement intervingui el tipus de síndrome epilèptica (el més favorable és la epilèpsia fotogènica i l'epilèpsia primària de la lectura), la edat i l'estil de vida.

La decisió ha de ser individual tenint en compte també els aspectes laborals, conduir, possibilitat d'embaràs, etc.

Podrien ser candidats a intentar la retirada del tractament pacients majors de 50 anys que portin més de 10 anys sense crisis amb monoteràpia a dosis baixes, pacients amb només crisis reflexes i pacients amb epilèpsia mioclònica juvenil amb només crisis mioclòniques.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Oller-Daurella L, Oller F-V L. Suppression of Antiepileptic Treatment. *Eur Neurol* 1987; 27: 106-113.
- (2) Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol* 2017; 16: 523-531.
- (3) Schacter SC. Determining when to stop antiepileptic drug treatment. *Curr Opin Neurol* 2017; 30: 1-5.
- (4) Wolf P. Remission of epilepsy as a function of time. *Epilepsy&Behavior* 2016; 61: 46-50.
- (5) Kudo T, Nishida T, Yagi K. Discontinuation and Duration of Antiepileptic Drug Therapy: A Retrospective Study of Factors for Specific Epileptic Syndromes. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl.8): 26-32.
- (6) Pavlovic M, Jovic N, Pekmezovic T. Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure* 2011; 20: 520-525.
- (7) Calleja S, Salas-Puig J, Ribacoba R et al. Evolution of juvenile myoclonic epilepsy treated from the outset with sodium valproate. *Seizure* 2001; 10: 424-427.
- (8) Miró J, Aiguabella M, Veciana M et al. Low-dose of sodium valproate in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Acta Neurol Scand* 2014; 129.
- (9) Senf P, Schmitz B, Holtkamp M et al. Prognosis of Juvenile Myoclonic Epilepsy 45 years after onset. *Neurology* 2013; 81: 2128-2133.
- (10) Holtkamp M, Kowski AB, Merkle H et al. Long-term outcome in Epilepsy with Grand Mal on Awakening: Forty Years of Follow-up. *Ann Neurol* 2014; 75: 298-302.

NO

Retirada del tractament antiepilèptic en les Epilèpsies Generalitzades Idiopàtiques / ¿Se debe retirar el tratamiento en epilepsias generalizadas idiopáticas?



Dra. Mar Carreño

Directora de la Unidad de Epilepsia
Hospital Clínic
Barcelona

Presidenta de la Sociedad Española de Epilepsia

El curso y la historia natural de las epilepsias generalizadas idiopáticas todavía no está del todo aclarado. Se consideran benignas por su excelente respuesta al tratamiento en la mayoría de los casos, pero se asume que este tratamiento debe mantenerse durante periodos muy prolongados o incluso de por vida. La verdad es que existen pocos estudios que examinen cómo se comportan estas epilepsias a muy largo plazo.

Las ventajas teóricas de la retirada de la medicación antiepiléptica en estos pacientes incluyen dejar de estar expuestos a los efectos adversos crónicos (alteraciones hormonales, osteoporosis, modificaciones del perfil lipídico, teratogénesis), evitar interacciones con otros fármacos y el hecho de que el paciente se considere totalmente curado. Por supuesto, dejar la medicación puede tener también consecuencias negativas en caso de recurrencia de crisis: lesiones físicas (siendo el riesgo mayor en adultos, sobre todo ancianos, que en niños); molestias psicológicas (estrés, ansiedad, depresión, pérdida de autoestima y de la sensación de autocontrol, volver a considerarse "enfermo"); sociales (reaparición del estigma); laborales; sobre la conducción y, aunque infrecuente, la posibilidad de ocurrencia de estatus epilepticus (aunque con poca morbimortalidad).

Como factores favorables para la retirada de medicación se han citado la epilepsia de inicio en la infancia, el presentar un único tipo de crisis, tener una inteligencia y una exploración neurológica normal, y el haber pasado un tiempo prolongado en remisión aunque parece no haber diferencias entre dos y cuatro años sin crisis. También la buena respuesta a la medicación (ausencia de crisis tras comenzar el tratamiento), crisis de ausencia como único tipo de crisis y EEG normal al inicio de la retirada.

En epilepsia ausencia infantil, la tasa de remisión es tan alta como el 84% en algunos estudios (1) Se puede intentar la retirada si: los criterios diagnósticos son estrictos, el paciente está en remisión, el EEG es normal (2). Hay menos posibilidades de retirar la medicación si coexisten CGTC o mioclonías, la epilepsia se inició más tardíamente (>8 años), hay historia familiar de CGTC, historia de estatus de ausencia, y en el EEG hay características atípicas o lentificación del ritmo de fondo.

En epilepsia ausencia juvenil el porcentaje de pacientes que

alcanzan la remisión es menor (3-6) El pronóstico es peor si no ha habido respuesta a la terapia inicial. El seguimiento influye en el resultado, y estudios con seguimiento más largo (hasta 30 años) señalan mayores porcentajes de remisión (5). En un reciente estudio retrospectivo llevado a cabo en nuestro medio en 21 pacientes, en 8 se intentó retirar la medicación con mal resultado, incluso después de largos periodos de remisión (6).

En epilepsia mioclónica juvenil, entre el 60 y el 80% de las CGTC entran en remisión. Es menor el porcentaje de remisión de las crisis mioclónicas (64%). Cuando el paciente tiene los tres tipos de crisis, las tasas de remisión son todavía más bajas (44.2%) Trabajos iniciales señalaban que el 91% de los pacientes tenían crisis si se les retiraba la medicación (Janz et al, 1985) aunque llevaran 2 años o más sin crisis. En estudios retrospectivos basados en población atendida en un hospital sólo un 7-8% se quedan sin crisis al retirar medicación (7:8).

Un 5% de los pacientes se quedan sin crisis sin medicación en EMJ clásica (0% si el síndrome aparece después de epilepsia ausencia infantil o tiene otras características atípicas (9).

Otros estudios que son más favorables tampoco reportan tasas elevadas de éxito al suspender medicación: en un estudio prospectivo observacional, 17% de los pacientes entraron en remisión después de suspender medicación, y 13% estuvieron en remisión parcial (continuaron teniendo mioclonías) (10). Se sabe también que las mioclonías tienen a ser menos frecuentes con el tiempo y pueden desaparecer en la cuarta década de la vida (8).

Respecto a la epilepsia generalizada con crisis generalizadas tónico clónicas al despertar, parece ser más benigno en relación al control con y sin FAES. En un estudio poblacional prospectivo con largo seguimiento (media de 22 años): 92% se quedaron sin crisis con tratamiento y 75% se mantuvieron estables después de dejar los fármacos.

Respecto al síndrome de Jeavons, las mioclonías palpebrales con o sin ausencias parecen persistir a lo largo del tiempo y pueden ser refractarias a la medicación (11).

Explican las diferencias entre los estudios los diferentes criterios de inclusión/ exclusión y definiciones (por

LA CONTROVÉRSIA

ejemplo remisión), el diseño (estudios prospectivos versus retrospectivos, la falta metodología de estandarizada para realizar las pruebas (por ejemplo el EEG), la diferente duración del seguimiento y los distintos métodos estadísticos empleados.

En resumen, <20% de pacientes se quedan sin crisis en

EMJ cuando retiramos la medicación, por lo que hay que ser cauto, en epilepsia ausencia infantil y sobre todo juvenil la presencia de mioclonías y de crisis generalizadas también implica mal pronóstico y hay que tener cuidado. Hay datos conflictivos sobre la utilidad del EEG como factor pronóstico y hay que disponer de estudios prospectivos con casos incidentes para tener información más definitiva.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Callenbach PM, Bouma PA, Geerts AT, Arts WF, Stroink H, Peeters EA, van Donselaar CA, Peters AC, Brouwer OF. Long-term outcome of childhood absence epilepsy: Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsy Res.* 2009;83:249-56.
- (2) Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalized epilepsies: a review and modern approach. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9:1-6.
- (3) Loiseau P, Duche B, Pedespan JM. Absence epilepsies. *Epilepsia* 1995;36:1182-6.
- (4) Bartolomei F, Roger J, Bureau M, Genton P, Dravet C, Viallat D, Gastaut JL. Prognostic factors for childhood and juvenile absence epilepsies. *Eur.Neurol.* 1997;37:169-75.
- (5) Trinka E, Baumgartner S, Unterberger I, Unterrainer J, Luef G, Haberlandt E, Bauer G. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J.Neurol.* 2004;251:1235-41.
- (6) Aiguabella MM, Falip CM, Veciana de Las HM, Climent Perin MA, Miro LJ, Moreno G, I, Elices PE. Long term prognosis of juvenile absence epilepsy. *Neurologia* 2011;26:193-9.
- (7) Kleveland G, Engelsen BA. Juvenile myoclonic epilepsy: clinical characteristics, treatment and prognosis in a Norwegian population of patients. *Seizure.* 1998;7:31-8.
- (8) Baykan B, Altindag EA, Bebek N, Ozturk AY, Aslantas B, Gurses C, Baral-Kulaksizoglu I, Gokyigit A. Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2008;70:2123-9.
- (9) Martinez-Juarez IE, Alonso ME, Medina MT, Duron RM, Bailey JN, Lopez-Ruiz M, Ramos-Ramirez R, Leon L, Pineda C, Castroviejo IP, Silva R, Mija L, Perez-Gosiengfiao K, Hado-Salas J, Gado-Escueta AV. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain* 2006;129:1269-80.
- (10) Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology* 2009;73:1041-5.
- (11) Siren A, Eriksson K, Jalava H, Kilpinen-Loisa P, Koivikko M. Idiopathic generalised epilepsies with 3 Hz and faster spike wave discharges: a population-based study with evaluation and long-term follow-up in 71 patients. *Epileptic.Disord.* 2002;4:209-16.

SI

Controvèrsies en Esclerosi Múltiple. És necessari administrar Gadolini a tots els estudis d'RM a l'EM?



Dra. Sara Llufrú

Neuròloga Unitat de Neuroimmunologia i EM
Coordinadora del Grup de Imatge Avançada en Malalties Neuroimmunològiques (ImaginEM) de l'IDIBAPS
Hospital Clínic
Barcelona.

La utilització de medis de contrast basats en gadolini durant la realització d'exploracions amb ressonància magnètica (RM) per l'estudi de diverses patologies neurològiques, entre elles l'esclerosi múltiple (EM), és molt freqüent. En els últims anys hi han hagut alertes de seguretat que han fet plantejar si és necessari i segur administrar gadolini en les exploracions de RM. L'any 2015 l'Administració d'Aliments i Medicaments (FDA) dels EE.UU. va informar que estava investigant el risc de dipòsits de medis de contrast basats en gadolini al cervell després de la seva utilització repetida en RM. Aquesta alerta va sorgir després que es publicuessin estudis que van detectar hiperintensitats en seqüències T1 al nucli dentat i el globus pàl·lid en pacients que havien realitzat múltiples RMs amb administració de gadolini (1,2). Les anàlisis d'anatomia patològica d'algunes autòpsies en pacients que havien rebut contrast van confirmar la relació dosi-depenent entre la hiperintensitat en T1 a nucli dentat i globus pàl·lid i l'administració de gadolini (1). Aquests estudis es van fer en pacients que havien rebut gadolini lineal però posteriorment també es van fer anàlisis en persones que havien rebut gadolini macrocíclic. Un estudi en 9 pacients va detectar nivells de gadolini macrocíclic a cervell i os (3). Quan es van avaluar els canvis en el T1 dels nuclis de la base en 385 pacients que havien rebut gadolini macrocíclic no es van veure les hiperintensitats que havien estat descrites amb els contrastos lineals (4). Pel moment, no s'ha demostrat que les acumulacions de gadolini produeixin algun efecte nociu (5).

Amb tota aquesta evidència, la Agència Espanyola de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) va emetre un comunicat el 2017 informant que petites quantitats d'aquest metall queden retingudes al teixit cerebral, que la retenció és major amb agents de contrast lineals que en els macrocíclics, i que no existeix evidència que produeixi danys. Com les conseqüències a llarg termini són desconegudes s'han suspès els agents lineals a la Unió Europea (excepte per alguns estudis hepàtics o intra-articulars), mentre que els agents macrocíclics continuen disponibles.

La RM s'ha convertit en una eina essencial en el diagnòstic, seguiment i monitorització de la resposta als tractaments modificadors de la malaltia en els pacients amb EM. L'administració de contrast gadolini permet realitzar un diagnòstic diferencial més acurat amb altres malalties que es presenten amb lesions hiperintenses en seqüències T2 com la malaltia de petit vas, tumors o infeccions, entre

altres. A més, el patró de captació de contrast, quan és meningi o captació en anell complet per exemple, pot fer sospitar que es tracta d'una malaltia diferent a l'EM (6,7). Durant la monitorització de l'EM, la presència de lesions captants de contrast o de noves lesions hiperintenses en T2 o que han augmentat de mida està associada a una pitjor evolució de la discapacitat i s'utilitzen amb freqüència com a marcadors de fallida terapèutica (8,9).

Difícilment les seqüències potenciades en T2 poden substituir la informació que extraiem del contrast sobretot en pacients amb elevat nombre de lesions, lesions de tipus confluent o quan hi ha una reactivació perifèrica d'una lesió. A més, hi ha factors tècnics que fan que les àrees de captació de contrast siguin més fàcilment visibles i tinguin major fiabilitat que les hiperintenses en T2. Finalment, les variacions en els protocols d'adquisició i la manca de reposicionament entre dues imatges adquirides en diferents temps poden dificultar molt la seva comparació.

Les últimes guies publicades, del 2018, del Consortium of MS centers: MRI protocol and clinical guidelines for the diagnosis and follow-up of MS fan unes recomanacions al respecte (10). Argumenten que la utilització dels contrastos basats en gadolini és indispensable en pacients que presenten un primer brot de la malaltia (síndrome clínic aïllat) donat que permet un diagnòstic més precoç mitjançant la disseminació en temps, a més de la disseminació en espai. També conclouen que la utilització del contrast és essencial per fer el seguiment de pacients amb una alta activitat de la malaltia, quan hi ha un empitjorament ràpid o inesperat o quan hi ha la sospita de que el diagnòstic no sigui una EM. Al contrari, consideren que la utilització de contrast gadolini és opcional en els pacients als que es fa una monitorització per detectar activitat subclínica de la malaltia que podria donar peu a un canvi de teràpia. En els dos primers anys de tractament el contrast podria ser d'ajuda però no és indispensable ja que les lesions noves poden identificar-se en seqüències T2 quan les RMs es realitzen en bones condicions, amb un protocol estandarditzat, excepte si el pacient té un elevat nombre de lesions.

Amb totes aquestes dades podem concloure que és adequat fer un us racional del contrast, minimitzant exploracions innecessàries (per exemple agrupant exploracions cerebrals i medul·lars en una sola sessió de RM) i administrant la mínima dosi de contrast macrocíclic.

LA CONTROVÈRSIA

La implantació de bons protocols de seguiment en RM, el reposicionament o les tècniques de substracció aplicables a l'àmbit clínic que ajudin a identificar noves lesions en T2 podrà ajudar en aquest aspecte. Malgrat això, en aquest

moment és encara una tècnica imprescindible per arribar al diagnòstic i en la monitorització de pacients amb elevada càrrega lesional o altament actius.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Vikas Gulani, Fernando Calamante, Frank G Shellock, Emanuel Kanal, Scott B Reeder, on behalf of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol* 2017; 16: 564-70.
- (2) Adin ME, Kleinberg L, Vaidya D, Zan E, Mirbagheri S, Yousem DM. Hyperintense Dentate Nuclei on T1-Weighted MRI: Relation to Repeat Gadolinium Administration. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Oct;36(10):1859-65.
- (3) Murata N, Gonzalez-Cuyar LF, Murata K, Fligner C, Dills R, Hippe D, Maravilla KR. Macrocyclic and Other Non-Group 1 Gadolinium Contrast Agents Deposit Low Levels of Gadolinium in Brain and Bone Tissue: Preliminary Results From 9 Patients With Normal Renal Function. *Invest Radiol*. 2016 Jul;51(7):447-53.
- (4) Lee JY, Park JE, Kim HS, Kim SO, Oh JY, Shim WH, Jung SC, Choi CG, Kim SJ. Up to 52 administrations of macrocyclic ionic MR contrast agent are not associated with intracranial gadolinium deposition: Multifactorial analysis in 385 patients. *PLoS One*. 2017 Aug 31;12(8):e0183916.
- (5) Bang J, Guo1, Zhen L, Yang2 and Long J, Zhang. Gadolinium Deposition in Brain: Current Scientific Evidence and Future Perspectives. *Front Mol Neurosci*. 2018 Sep 20;11:335.
- (6) Gerald R, Ciccarelli O, Barkhof F, De Stefano N, Enzinger C, Filippi M, Hofer M, Paul F, Preziosa P, Rovira A, DeLuca GC, Kappos L, Yousry T, Fazekas F, Frederiksen J, Gasperini C, Sastre-Garriga J, Evangelou N; Jacqueline Palace on behalf of the MAGNIMS study group. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. *Nat Rev Neurol*. 2018 Mar 20;14(4):213.
- (7) Wattjes MP, Rovira A, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, de Stefano MP, Tintoré M, Auger C, Tur C, Filippi M, Rocca MA, Fazekas F, Kappos L, Polman C, Frederik Barkhof, Xavier Montalban; MAGNIMS study group. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015 Oct;11(10):597-606.
- (8) Gasperini C, Prosperini L, Tintoré M, Sormani MP, Filippi M, Rio J, Palace J, Rocca MA, Ciccarelli O, Barkhof F, Sastre-Garriga J, Vrenken H, Frederiksen JL, Yousry TA, Enzinger C, Rovira A, Kappos L, Pozzilli C, Montalban X, De Stefano N; and the MAGNIMS Study Group. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: A clinical and MRI challenge. *Neurology*. 2019 Jan 22;92(4):180-192.
- (9) Sormani MP, Rio J, Tintoré M, Signori A, Li D, Cornelisse P, Stubinski B, Stromillo MI, Montalban X, De Stefano N. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Apr;19(5):605-12.
- (10) Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC). Consortium of MS Centers MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-up of MS. Disponible a: https://cdn.ymaws.com/mscare.site-ym.com/resource/collection/9C5F19B9-3489-48B0-A54B-623A1ECEEE07B/2018MRIGuidelines_booklet_with_final_changes_0522.pdf.

NO

Controvèrsies en Esclerosi Múltiple. És necessari administrar Gadolini a tots els estudis d'RM a l'EM?



Dra. Angela Vidal-Jordana

Servei de Neurologia-Neuroimmunologia
Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat)
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona

L'any 2014 es va descriure per primera vegada l'aparició d'un augment de la senyal en seqüències T1 pre-contrast en pacients a qui s'havien fet varies resonàncies magnètiques (RM) amb administració de contrast (1). Aquest augment de senyal es va atribuir al dipòsit de gadolini als ganglis basals i, tot i que continuen existint algunes inconsistències, l'Agència Europea del Medicament (EMA) va emetre un comunicat establint una restricció en l'ús de agents lineals de gadolini en les exploracions de RM (2).

A l'esclerosi múltiple (EM) el nombre de lesions que capten gadolini s'ha utilitzat com a un marcador substitut d'activitat inflamatòria de la malaltia ja que ha demostrat predir l'aparició de brots durant el seguiment, noves lesions en seqüències T2, i es relaciona també amb una pitjor resposta al tractament. No obstant, compatibilitzar el nombre de lesions que capten gadolini té també les seves limitacions, essent la més important que el temps mig en el qual es pot visualitzar la captació en les lesions de nova aparició és només de 3 setmanes (3). Per aquest motiu, l'activitat radiològica de la malaltia es mesura també per aparició de noves lesions (o augment de mida de les prèvies) en seqüències potenciades en T2. Diversos estudis han demostrat que l'aparició de noves lesions es produeix de 5 a 10 vegades més freqüentment que l'aparició de brots. A més, el nombre de lesions en seqüències T2 en la primera RM cerebral realitzada després de un síndrome clínic aïllat així com l'augment del volum lesional en els primers anys de la malaltia preduï el desenvolupament de discapacitat a llarg termini (4). De la mateixa manera, tot i que el punt de tall no està del tot establert, s'ha demostrat que l'aparició de noves lesions després de l'inici d'un tractament modificador de la malaltia es relaciona amb una mala resposta al tractament ja sigui pel desenvolupament de nous brots o discapacitat durant el seguiment (5). El principal inconvenient d'utilitzar aquesta mesura com a marcador substitut de l'activitat inflamatòria és la baixa reproductibilitat entre diferents observadors que s'ha descrit en comparació amb l'alta reproductibilitat quan s'utilitzen les lesions que presenten captació de gadolini en seqüències T1 post-contrast (6,7). Des de la realització d'aquests estudis, la majoria de finals dels anys 90, s'han desenvolupat diversos programes informàtics de detecció automàtica de lesions tant per a fer estudis transversals com longitudinals, essent possible detectar els canvis produïts a les lesions els quals es poden detectar mitjançant algorismes basats en la deformació o en la intensitat dels vòxels (8). En aquest sentit, un treball recent

ha demostrat que utilitzant tècniques automàtiques el coeficient de correlació intraclasse per detectar lesions noves / augmentades de mida en seqüències potenciades en T2 va ser molt alt (0,91 quan s'utilitzaven seqüències FLAIR i 0,94 per les seqüències DIR) (9). A més, aquest mateix estudi, així com un altre treball publicat també recentment, han demostrat que la majoria de les lesions que capten gadolini (entre el 93% al 98% de les lesions segons el treball) poden ser detectades com lesions noves en seqüències T2 utilitzant les tècniques de detecció automàtiques i el que és més important, tots aquells escàners amb lesions que captaven gadolini que no van ser detectades presentaven lesions noves en seqüències T2 a altres localitzacions que permetien classificar aquell escàner (o pacient) com "actiu" (9,10). Altres aspectes importants a tenir en compte a l'hora de valorar la necessitat d'administrar o no l'agent de contrast en les exploracions de RM és la comoditat del pacient (el fet de no haver-se de posar una via perifèrica per administrar el contrast farà que la prova sigui més suportable), així com l'estalvi que pot comportar al sistema sanitari tant per l'estalvi directe del medi de contrast com pel fet que el temps de les exploracions eventualment podria ser més curt.

En resum, mentre que les seqüències T1 post-contrast ens proporcionen un *snapshot* de l'activitat radiològica, el nombre de lesions en T2 així com el canvi en el volum lesional / número de lesions proporcionen una informació més àmplia de l'activitat inflamatòria de la malaltia relacionant-se amb una pitjor evolució de la mateixa. No obstant per poder confiar únicament en les seqüències potenciades en T2 com a marcador subrogat de l'activitat inflamatòria s'ha de fer un esforç per reduir la variabilitat entre les diferents exploracions de RM, millorar la detecció de les mateixes possiblement gràcies a la implantació de softwares de detecció automàtica de lesions, així com millorar la planificació de les RM de forma que l'interval de temps entre exploracions sigui el més reduït possible. Per tant, a la resposta específica de la controvèrsia sobre si és necessari administrar gadolini a tots els estudis de RM en pacients amb EM, la resposta ha de ser: no, en TOTS els estudis no.

LA CONTROVÈRSIA

BIBLIOGRAFIA

- (1) Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol.* 2017;16:564-570.
- (2) Anonymous. Gadolinium-containing contrast agents [online]. Eur. Med. Agency 2018. Accessed at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/gadolinium-containing-contrast-agents>. Accessed July 1, 2019.
- (3) Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, Guttman CRG. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology.* 2003;60:640-646.
- (4) Tintore M, Rovira À, Río J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* 2015;138:1863-1874.
- (5) Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN-B in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:504-512.
- (6) Molyneux PD, Miller DH, Filippi M, et al. Visual analysis of serial T2-weighted MRI in multiple sclerosis: intra- and interobserver reproducibility. *Neuroradiology.* 1999;41:882-888.
- (7) Barkhof F, Filippi M, van Waesberghe JH, et al. Improving interobserver variation in reporting gadolinium-enhanced MRI lesions in multiple sclerosis. *Neurology.* 1997;49:1682-1688.
- (8) Lladó X, Ganiler O, Oliver A, et al. Automated detection of multiple sclerosis lesions in serial brain MRI. *Neuroradiology.* 2012;54:787-807.
- (9) Eichinger P, Schön S, Pongratz V, et al. Accuracy of Unenhanced MRI in the Detection of New Brain Lesions in Multiple Sclerosis. *Radiology.* 2019;291:429-435.
- (10) Mattay RR, Davtayan K, Bilello M, Mamourian AC. Do All Patients with Multiple Sclerosis Benefit from the Use of Contrast on Serial Follow-Up MR Imaging? A Retrospective Analysis. *Am J Neuroradiol.* 2018;39:2001-2006.

Les mil cares de la degeneració lobular frontotemporal: avançant cap a un diagnòstic i tractament de precisió / *Las mil caras de la degeneración lobular frontotemporal: avanzando hacia un diagnóstico y tratamiento de precisión*



Dr. Ignacio Illán-Gala

(MD, MSc, PhD). Unitat de memòria, Servei de Neurologia
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona
Universitat Autònoma de Barcelona

I. **Clasificación de los síndromes relacionados con la degeneración lobular frontotemporal: del diagnóstico clínico al diagnóstico neuropatológico.**

a. **De la demencia frontotemporal (DFT) a la degeneración lobular frontotemporal (DLFT).**

Demencia frontotemporal (DFT) es el término acuñado para referirse a un grupo de síndromes caracterizados por un deterioro progresivo del comportamiento y el lenguaje como consecuencia de la neurodegeneración de la corteza y sustancia blanca frontal y temporal, así como de sus conexiones subcorticales (1,2). Por lo tanto, la DFT es un concepto clínico que no debe confundirse con la degeneración lobular frontotemporal (DLFT), que es un constructo neuropatológico que engloba múltiples entidades definidas por diferentes patrones de inclusiones neuronales y gliales (3). En la tabla 1 se describen las características de los subtipos neuropatológicos que conforman la DLFT.

Si bien el diagnóstico clínico de DFT predice en la gran mayoría de los casos el diagnóstico neuropatológico de DLFT, las correlaciones clínico-patológicas son imperfectas (1,2). En esta revisión nos referiremos a todos los síndromes que han demostrado predecir el diagnóstico neuropatológico de DLFT como síndromes relacionados con la degeneración lobular frontotemporal (S-DLFT). El término DFT se reservará para los tres síndromes clásicamente relacionados con la DLFT: la variante conductual de la demencia frontotemporal (vcDFT), la variante no fluente/agramatical de la afasia primaria progresiva (nfAPP) y la variante semántica de la afasia primaria progresiva (vsAPP).

Uno de los mayores obstáculos para el diagnóstico y tratamiento adecuado de los S-DLFT es la creencia generalizada de que se trata de una enfermedad infrecuente y que afecta fundamentalmente a personas jóvenes. Si bien es cierto que los S-DLFT son la segunda causa de demencia de inicio precoz,

múltiples estudios epidemiológicos recientes han demostrado una incidencia estimada de 3 por 100 000 personas-año superando a enfermedades como la Esclerosis Lateral Amiotrófica (4). Además, el pico máximo de incidencia se sitúa entre los 70 y 80 años, lo que sitúa a los S-DLFT en el diagnóstico diferencial de los principales síndromes neurodegenerativos de inicio tardío.

La figura 1 recoge la complejidad de las relaciones clínico-patológicas en los S-DLFT. Los dos grandes subgrupos neuropatológicos de la DLFT son el subtipo Tau (DLFT-Tau) que predomina en los casos de inicio tardío y el subgrupo TDP-43 (DLFT-TDP) que supone cerca del 50% de los casos de inicio precoz (9). En conjunto, los subtipos DLFT-Tau y DLFT-TDP (de las siglas en inglés, *TAR DNA-binding protein 43*) suponen cerca del 90% de los casos de DLFT (5). Si bien algunos síndromes como la vsAPP son altamente sugestivos de un sustrato neuropatológico concreto (ej. tipo C de TDP-43) en otros síndromes, como la vcDFT, resulta complicado predecir el sustrato neuropatológico (6). Sin embargo, no todos los S-DLFT se relacionan con el diagnóstico neuropatológico de DLFT. La enfermedad de Alzheimer representa cerca de un 10% de los casos de vcDFT y un 50% síndromes corticobasales (7). En el caso de algunos síndromes como la nfPPA, el sustrato neuropatológico suele ser un grupo de patologías caracterizadas por las inclusiones neuronales y gliales del subtipo de proteína Tau con cuatro dominios de unión a los microtúbulos (Tau 4R). Sin embargo, resulta complicado predecir el subtipo neuropatológico concreto en un caso concreto de nfPPA (8).

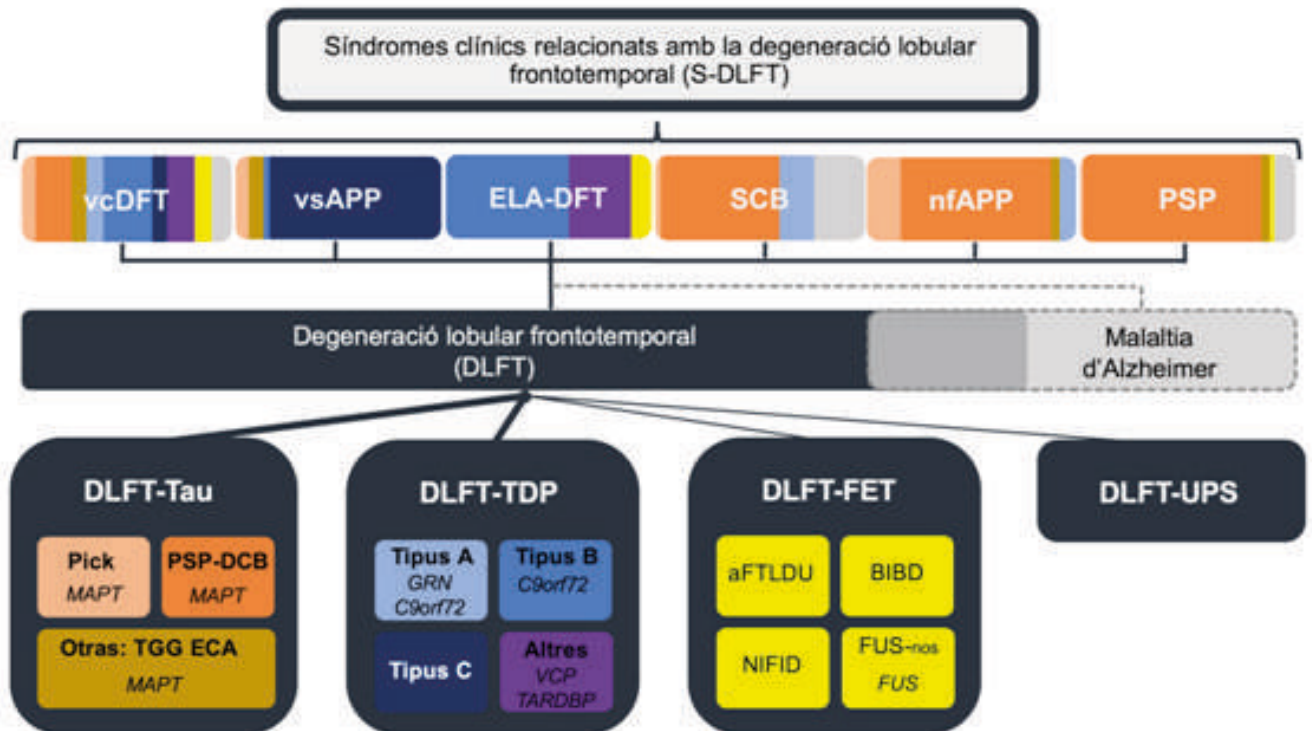
Cabe destacar que la inclusión de la PSP y la DCB dentro del constructo neuropatológico de la DLFT ha sido criticada argumentando que la topografía de la neurodegeneración en estas taupatías 4R es predominantemente subcortical y puede afectar a regiones parietales. Sin embargo, la clasificación de consenso actual reconoce la posibilidad de neurodegeneración subcortical y afectación de

ARTICLE DE REVISIÓ

lòbuls diferents al frontal i temporal (2,3). Esta classificació de consensu ha sigut ampliamente acceptada en la última dècada i ha contribuïdo a

demostrar el ampli solapament existent entre la PSP, CBD i altres subtipos de DLFT (2,3).

Figura 1. Complejidad de las correlaciones clínico-patológicas en el espectro de la degeneración lobular frontotemporal



Abreviaciones: ELA-DFT = Esclerosis Lateral Amiotròfica- Demencia frontotemporal; aFTLDU = "atypical frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions"; ECA = Enfermedad con Cuerpos Argiròfilos; BIBD = "Basophilic inclusion body disease"; vcDFT = Variante conductual de la demencia frontotemporal; SCB = Síndrome Corticobasal; DCB = Degeneración corticobasal; DLFT = Degeneración Lobular frontotemporal; S-DLFT = Síndrome relacionados con la Degeneración Lobular frontotemporal; FUS = "Fused in sarcoma"; FUS-nos = "Fused in sarcoma not otherwise specified"; TGG = Taupatía Globular Gial; nfAPP = variante no fluente/agramatical de la Afasia Primaria Progresiva; NIFID = "Neuronal intermediate filament inclusion disease"; PSP = parálisis supranuclear progresiva; vsAPP = variante semántica de la afasia primera progresiva; TDP-43 = "TAR DNA binding protein"; VCP = "valosin containing protein".

La DLFT tiene una gran carga genética y hasta un 50% de los S-DLFT presentan antecedentes familiares de trastornos neurodegenerativos y/o psiquiátricos. Entre estos casos con historia familiar positiva, la frecuencia de mutaciones es mayor y puede alcanzar el 30-40%. Sin embargo, solo en un 10% pueden identificarse mutaciones causales que permiten realizar un diagnóstico molecular definitivo en vida. Los genes implicados hasta el momento intervienen en el procesamiento de RNA y el tráfico transnuclear de proteínas, la citoarquitectura neuroglial, la autofagia y la neuroinflamación (10). La mutación más frecuente en nuestro medio es la expansión en el gen *C9orf72* (9p21.2) que se asocia con frecuencia a enfermedad

de neurona motora. Existen características clínicas y de neuroimagen que pueden sugerir la existencia una determinada mutación (10). Sin embargo, resulta difícil predecir la existencia de una determinada mutación en base a las características clínicas o de neuroimagen, debido a la enorme variabilidad de presentaciones clínicas que puede presentar una misma mutación. Dadas las implicaciones del diagnóstico genético para el paciente y su entorno, es recomendable derivar a estos pacientes a centros de referencia para llevar a cabo los estudios genéticos pertinentes. Las mutaciones causantes de DLFT y sus características principales también se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Características de los subtipos de degeneración lobular frontotemporal y sus genes asociados

Subgrupo de DLFT (proteína agregada)	Genes relacionados	Topografía de la neurodegeneración e inmunohistoquímica (IHQ) de cada subgrupo de DLFT
--------------------------------------	--------------------	--

ARTICLE DE REVISIÓ

DLFT-Tau (Tau)	MAPT	<p>Reactividad IHQ: 3R > 4R <u>Enfermedad de Pick:</u> Topografía de la neurodegeneración = Frontotemporal; IHQ = Inclusiones neuronales citoplasmáticas argirofiliadas llamadas "cuerpos de Pick". Estas inclusiones están compuestas por Tau 3R.</p> <p>Reactividad IHQ: 4R > 3R <u>PSP:</u> Topografía de la neurodegeneración = Degeneración subcortical > cortical; IHQ = Ovillos neurofibrilares "globosos" o "en llama" en los núcleos subcorticales y astrocitos en penacho positivos para Tau 4R. <u>CBD:</u> Topografía de la neurodegeneración = Sustancia gris y blanca subcortical perirrolándica; IHQ = Placas astrocíticas positivas para Tau 4R. <u>TGG:</u> Topografía de la neurodegeneración = Degeneración prominente de la sustancia blanca; IHQ = Inclusiones globulares en oligodendrocitos y astrocitos positivas para Tau 4R. <u>ECA:</u> Topografía de la neurodegeneración = Amígdala y corteza frontotemporal; IHQ = Pequeñas estructuras argirófilas puntiformes (gránulos).</p>
DLFT-TDP (TDP-43)	C9orf72 GRN VCP TARDBP SQSTM1 TBK1	<p><u>Tipo A:</u> Topografía de la neurodegeneración = Neocortex (capa II), núcleos subcorticales y sustancia blanca; IHQ = inclusiones neuronales citoplasmáticas, inclusiones neuronales intranucleares (mutaciones GRN);</p> <p><u>Tipo B:</u> Topografía de la neurodegeneración = Neocortex (superficial y capas profundas), sustancia blanca, núcleos subcorticales, bulbo y médula espinal; IHQ = Inclusiones citoplasmáticas neuronales (escasas neuritas distróficas e inclusiones neuronales intranucleares) e inclusiones gliales citoplasmáticas.</p> <p><u>Tipo C:</u> Topografía de la neurodegeneración = Neocortex (capas corticales superficiales); IHQ = Neuritas distróficas largas con escasas inclusiones citoplasmáticas neuronales en el hipocampo, inclusiones citoplasmáticas gliales e inclusiones neuronales intranucleares.</p> <p><u>Tipo D (exclusivo de mutaciones en VCP):</u> Topografía de la neurodegeneración = Neocortex y núcleos subcorticales con preservación del hipocampo, bulbo y cerebelo; IHQ = Inclusiones neuronales intranucleares y neuritas distróficas cortas con inclusiones citoplasmáticas ocasionales (raras).</p>
FTLD-FET (FUS, EWS and TAF15)	FUS*	<p><u>aFTLD-U:</u> Topografía de la neurodegeneración = Corteza frontal y temporal, estriado anterior y esclerosis hipocámpica; IHQ = Inclusiones neuronales citoplasmáticas (para las proteínas FET, ubiquitin y p62).</p> <p><u>NIFID:</u> Topografía de la neurodegeneración = Corteza, núcleos subcorticales, cerebelo, tronco cerebral y médula espinal; IHQ = Inclusiones neuronales citoplasmáticas / Inclusiones neuronales intranucleares reactivas para filamentos intermedios y proteínas FET.</p> <p><u>BIBD:</u> Topografía de la neurodegeneración = Variable; IHQ = Inclusiones neuronales citoplasmáticas basófilas y inclusiones neuronales citoplasmáticas variables de proteínas FET.</p>
FTLD-UPS (Ubiquitin and p62)	CHMP2B	Topografía de la neurodegeneración = Variable; IHQ = inmunoreactividad para ubiquitina y p62 pero negativo para Tau, TDP-43 y proteínas FET (FUS, EWS, TAF15).

Table 1 – Footnotes: Neuropathological classification of FTLD. *: solo relacionado con formas familiares de ELA. Abreviaciones: 3R/4R: 3/4 dominios de unión a microtúbulos de la proteína Tau; ECA: Enfermedad con cuerpos Argirófilos; TGG: Taupatía globular glial; PSP: Parálisis supranuclear progresiva; DCB: Degeneración corticobasal; DLFT: Degeneración lobular frontotemporal; FUS: "Fused in sarcoma"; EWS: "Ewing's sarcoma" TAF15: "TAT-binding protein-associated factor 15"; NIFID: "Neuronal intermediate filament inclusion disease"; BIBD: "Basophilic inclusion body disease"; aFTLD-U: "Atypical frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions".

b. Las demencias frontotemporales: variante conductual y afasias primarias progresivas.

La vcDFT es el S-DLFT más frecuente aunque su verdadera frecuencia se desconoce dado que suele confundirse frecuentemente con otras enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas (11). Para su correcto diagnóstico es necesaria una aproximación sistemática desde la perspectiva de la neurología conductual. El primer paso consiste en identificación de un síndrome conductual caracterizado por un cambio progresivo de personalidad mediante una aproximación clínica bionarrativa (11). Esto resulta imposible en la ausencia de informadores adecuados dado que la anosognosia es prácticamente universal. Cuando se les informa adecuadamente de la importancia de conocer la existencia de un cambio sobre la personalidad previa del paciente, los informadores suelen reportar (no siempre de forma espontánea) una combinación variable de cambios (ver tabla 2). Estos incluyen con frecuencia la pérdida de interés y motivación, la delegación de responsabilidades, la pérdida del interés por la interacción social o bien por una conducta social inadecuada (comentarios inapropiados, infantilización, actitud jocosa o ataques de furia incontrolables), conductas obsesivas o ritualísticas (esterotipias motoras simples y complejas, rituales complejos, inflexibilidad con conceptos o rutinas, obsesión con el tiempo y los horarios) y cambios en la conducta alimentaria. En cerca de la mitad de los casos se describe además un enfriamiento afectivo progresivo con pérdida de interés por las necesidades o sentimientos de los demás y un comportamiento egocéntrico con tendencia al aislamiento social que con frecuencia ya ha devastado la red social del paciente en el diagnóstico. Este último cambio explica que con frecuencia amigos y familiares se hayan distanciado del paciente por considerarle "una mala persona". En solo un tercio de los casos se identifica el típico perfil cognitivo con alteración de funciones ejecutivas y relativa preservación de la memoria y la funciones visuoperceptivas (12). Sin embargo, la evaluación neuropsicológica puede ser normal, especialmente si no se aplica un protocolo adecuado (ver tabla 2). En ocasiones la enfermedad puede potenciar inicialmente las habilidades creativas y/o laborales del paciente que solo se acabará consultando tras el deterioro funcional, que puede ser tardío y retrasarse años. Recientemente se ha evidenciado que hasta un tercio de las vcDFT pueden presentar una progresión clínica especialmente lenta y no suele mostrar el patrón de atrofia característico en la inspección visual de las imágenes (13). Este grupo de vcDFT lentamente progresivas debe diferenciarse

de las fenocopias no neurodegenerativas que se caracterizan por una ausencia de progresión funcional durante el seguimiento clínico (14). Los casos de vcDFT sin atrofia plantean con frecuencia un dilema diagnóstico en la primera visita aunque cerca del 80% de los casos diagnosticados en centros con experiencia acabarán progresando clínicamente a otros S-DLFT (ej. PSP) y/o mostrando el patrón de atrofia característico con el paso de los años (15).

El segundo grupo de síndromes se caracteriza por un deterioro progresivo del lenguaje con una relativa preservación de otras funciones cognitivas en el momento del diagnóstico. En la nfAPP, los pacientes presentan un deterioro del procesamiento sintáctico y/o apraxia del habla que en fases iniciales puede ser muy sutil y requerir de una minuciosa exploración por clínicos expertos. Inicialmente muchos pacientes suelen también referir quejas cognitivas leves como "embotamiento mental" ("boira al cap") o síntomas motores menores como sensación de inestabilidad leve sin caídas o mareo. Lamentablemente, este síndrome suele pasar desapercibido por la confusión conceptual que existe con la clasificación de las afasias y el diagnóstico suele retrasarse (16). Sin embargo, resulta esencial identificar este síndrome pues suele preceder a los fenotipos motores canónicos relacionados con las taupatías 4R (PSP y DCB), aunque también puede asociarse con el desarrollo posterior de enfermedad de neurona motora (17,18).

La vsAPP se caracteriza por una desintegración del conocimiento semántico que provoca un deterioro de la capacidad para comprender el significado de las palabras (inicialmente solo palabras de uso infrecuente) y el conocimiento sobre objetos y personas. En el diagnóstico los pacientes pueden extrañarse del significado de algunas palabras menos frecuentes ("¿qué es un espárrago?") o quejarse de "olvidar las palabras", aunque en muchos casos el motivo de consulta es vago e incluye quejas mnésicas por lo que suele confundirse con la enfermedad de Alzheimer, especialmente cuando los pacientes consultan en fases avanzadas. El curso clínico suele ser lento y la neuroimagen muestra un patrón de atrofia focal del polo temporal anterior izquierdo que es clave para el diagnóstico (19). Cabe destacar que los casos que presentan una atrofia selectiva del polo temporal derecho (en lugar del izquierdo) suelen presentar un cuadro clínico peculiar que puede incluir la hiperreligiosidad, excentricidad en la vestimenta e inflexibilidad marcada entre otros síntomas (20). Este síndrome se conoce como la variante derecha de la demencia semántica y clínicamente suele ser indistinguible de la vcDFT.

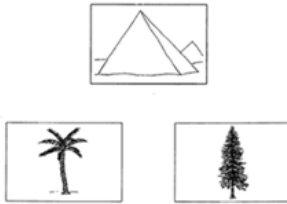
Tabla 2. Claves clínicas para el diagnóstico de los síndromes no motores de la degeneración lobular frontotemporal

Síndromes (por orden de frecuencia)	Criterios diagnósticos	Perlas clínicas
Variante conductual de la demencia frontotemporal (vcDFT)	Posible Cambio de personalidad prominente con al menos	Resulta esencial disponer del testimonio de varios informadores fiables que conozcan al paciente desde hace décadas (idealmente familiares)

ARTICLE DE REVISIÓ

	<p>tres de los siguientes cambios de forma precoz (2-4 primeros años de evolución de los síntomas): <u>apatía, desinhibición conductual, conductas obsesivas/ritualísticas, deterioro de la empatía, alteración del comportamiento alimentario y perfil cognitivo predominantemente disejecutivo.</u></p> <p>Probable Se cumplen los criterios de vcDFT posible y además se identifica <u>atrofia y/o hipometabolismo cerebral frontotemporal.</u> Aunque, Un tercio de los casos no muestra un claro patrón de atrofia en neuroimagen .¶</p> <p>Definitiva Se cumplen los criterios de posible y además se identifica una <u>mutación causal de DLFT o confirmación neuropatológica de DLFT</u> (independientemente de la presencia de atrofia o hipometabolismo).</p>	<p>cercanos).</p> <p>La evaluación neuropsicológica puede ser normal y el perfil cognitivo es variable (la memoria verbal puede estar alterada). Bandera roja: Que el paciente se muestre preocupado o se emocione durante la evaluación o sea él mismo el que refiera el cambio de personalidad.</p> <div data-bbox="885 537 1476 963"> </div> <p><i>Paciente con perseveraciones y vulneración de normas en la fluencia de diseños. Durante la evaluación se marcaron los siguientes ítems en la escala de comportamiento social observado: jocosidad, comportamiento excesivamente familiar, necesidad de ser redirigido constantemente y frialdad afectiva.</i></p>
<p>Variante no fluente/agramatical de la afasia primaria progresiva (nfaAPP)</p>	<p>Las alteraciones del lenguaje o del habla deben de ser el síntoma dominante y el que provoca la mayor discapacidad en el paciente.</p> <p>Apraxia del habla <u>y/o</u> disgramatismo en la producción del lenguaje (este último punto requiere valoración de muestra extensa de escritura o de una evaluación estructurada del lenguaje por un clínico experto).</p> <p>Además, la <u>alteración del procesamiento sintáctico y la preservación de la comprensión de palabras y el conocimiento de objetos</u> apoyan el diagnóstico.</p> <p>La observación de <u>atrofia y/o hipometabolismo en la región fronto-insular izquierda</u> apoya el diagnóstico</p>	<p>Evaluación de la apraxia del habla Incluye la repetición seriada rápida de fonemas (ej. pa-pa-pa), secuencias de fonemas (ej. pa-ta-ka) durante al menos 5 segundos y la repetición secuencial de palabras (ej. catástrofe-catástrofe)*</p> <p><u>Evaluación del procesamiento sintáctico</u></p> <div data-bbox="949 1377 1428 1590"> </div> <p><i>El paciente debe señalar la viñeta que mejor se ajuste a la oración "el niño de color rojo es lavado por la niña" (opción correcta: izquierda)</i></p>
<p>Variante semántica de la afasia primaria progresiva (vsAPP)</p>	<p>Alteración de la <u>comprensión de palabras y de la nominación por confrontación</u> (típicamente sin beneficio de claves fonológicas ni semánticas y que no mejora en el reconocimiento).</p> <p>Además, la <u>alteración del conocimiento de objetos</u>, la observación de <u>dislexia de superficie</u> y una</p>	<p><u>Comprensión de palabras</u></p> <div data-bbox="1045 1870 1316 2060"> </div> <p><i>Debe seleccionarse la imagen que corresponde a la palabra "mariposa"</i></p>

ARTICLE DE REVISIÓ

	<p>relativa preservación de la repetición de frases largas y el procesamiento sintáctico apoyan el diagnóstico.</p> <p>La observación de atrofia y/o hipometabolismo en el polo temporal anterior izquierdo apoya el diagnóstico .¶</p>	<p>Conocimiento de objetos</p>  <p>Debe seleccionarse entre las dos imágenes inferiores la imagen que mejor se corresponde con la imagen superior. En este ejemplo, la palmera (izquierda) es más típica del entorno de las pirámides de Egipto.</p>
--	---	---

*: Debe prestarse atención a la habilidad para mantener un ritmo constante, a la presencia de distorsiones o bloqueos y errores en la colocación de la sílaba tónica en la repetición de palabras (disprosodia).

¶: Es aconsejable que las imágenes sean examinadas por clínicos expertos en neurología cognitiva y conductual dado que los informes radiológicos rara vez identifican los patrones de atrofia característicos en estos pacientes.

c. Las presentaciones motoras de la degeneración lobular frontotemporal.

A pesar de que las primeras caracterizaciones clínicas de la PSP y algunas descripciones de lo que hoy conocemos como DCB destacaron aspectos motores, estudios recientes han refinado estas descripciones al mostrar un importante solapamiento clínico, genético y neuropatológico entre las taupatías 4R y el resto de S-DLFT. La PSP y la DCB suelen englobarse dentro de los parkinsonismos atípicos, habiéndose caracterizado por sus semejanzas y diferencias con la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, el estudio de grandes series neuropatológicas ha ampliado considerablemente el espectro de síndromes clínicos que predicen el diagnóstico de PSP y DCB incluyendo presentaciones no motoras que van más allá del constructo de parkinsonismos atípicos. Entre estos nuevos fenotipos se incluye la nfPPA y la vcDFT que se añaden a otros fenotipos predominantemente

motores que han sido incluido en los nuevos criterios diagnósticos (7,21).” Como muestra la tabla 3, existe un importante solapamiento sindrómico especialmente al considerar las llamadas formas prodrómicas u “oligosintomáticas” (22). Como ejemplo, en un estudio reciente con confirmación neuropatológica, el 50% de los casos de PSP que se presentaron como vcDFT no mostraron parálisis supranuclear de la mirada ni inestabilidad postural (6). En otras series neuropatológicas de DCB, el 40% de los casos en los que se recogió información sobre los primeros síntomas fueron diagnosticados inicialmente de DFT (6) o demencia tipo Alzheimer (23). Por lo tanto, la aproximación al diagnóstico precoz de los pacientes con PSP y CBD debería hacerse idealmente desde una aproximación cognitivo-conductual y apoyarse en biomarcadores fisiopatológicos que permitan aumentar la precisión diagnóstica de las formas oligosintomáticas (22).

Tabla 3. Claves clínicas para el diagnóstico de los síndromes motores relacionados con las taupatías 4R (PSP-DCB)

Especificidad para predecir el hallazgo neuropatológico de taupatía 4R	Características clínicas relacionadas con la PSP	Características clínicas relacionadas con la DCB
Características relativamente específicas al inicio del cuadro clínico	Inestabilidad postural (con o sin caídas recurrentes) Parálisis supranuclear de la mirada o enlentecimiento sacádico vertical Congelación de la marcha	Apraxia ideomotora* Aparaxia orobucal Mioclonías* / Distonía* Extinción sensitiva/visual Elementos del síndrome de Gerstmann Fenómeno de mano/pie ajeno* Alteración visuoperceptiva prominente*
Características inespecíficas al inicio del cuadro clínico	Variante no fluente de la afasia primaria progresiva (nfAPP)** Variante conductual de la demencia frontotemporal (vcDFT)** Síndrome acinético (atremórico) con escasa o nula rigidez** Signos de afectación de primera neurona motora** Ondas cuadradas, incontinencia urinaria, disfagia**	

*: Debe descartarse la enfermedad de Alzheimer mediante biomarcadores fisiopatológicos antes de poder considerar que estos hallazgos clínicos predicen el diagnóstico de DCB.

** : Pueden relacionarse con otros subtipos de DLFT diferentes de las taupatías 4R.

En las últimas décadas hemos asistido a una serie de descubrimientos que han puesto de manifiesto la relación entre la Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la DLFT. Estos descubrimientos se suman al solapamiento clínico que se había observado en el que cerca del 50% de los pacientes con ELA presentan deterioro cognitivo cuando son evaluados con herramientas adecuadas y hasta el 60% de los casos presentan alteración conductual (24). Sin embargo, solo en alrededor del 20% de los casos de ELA se cumplen los criterios de algunos de los síndromes de DFT. Desde una perspectiva neuropatológica, cerca del 95% de los casos de ELA tendrán inclusiones TDP-43 en el estudio neuropatológico. De hecho, la ELA causada por inclusiones TDP-43 y el subtipo TDP-43 de la DLFT se consideran los dos extremos de un mismo continuo neuropatológico (25). En la práctica clínica, debe prestarse especial atención a la disfagia precoz y a la atrofia y debilidad en las manos, puesto que estos signos se han relacionado con la presencia de enfermedad de neurona motora y son un marcador clínico de DLFT-TDP (26).

II. Biomarcadores para el diagnóstico de los síndromes relacionados con la degeneración lobular frontotemporal.

a. Biomarcadores topográficos: aumentando la probabilidad del diagnóstico.

Los biomarcadores de imagen pueden dividirse en dos grandes grupos: (i) topográficos (como la RM y el PET FDG) y fisiopatológicos (como el PET de amiloide o Tau). Además de descartar causas secundarias, los biomarcadores topográficos permiten identificar patrones de atrofia característicos y aumentar así la certeza diagnóstica en los S-DLFT. En la práctica clínica la identificación del patrón de atrofia debe hacerse con escalas semicuantitativas validadas en estudios neuropatológicos (27) aplicadas por clínicos expertos puesto que los informes radiológicos convencionales no suelen recoger esta información (28). El PET de FDG puede resultar de utilidad en los casos en los que no se evidencia un claro patrón de atrofia mediante RM.

b. Biomarcadores fisiopatológicos: centrándonos en la DLFT.

Los llamados "biomarcadores nucleares" de la enfermedad de Alzheimer en líquido cefalorraquídeo (AB1-42, t-tau y p-tau) permiten identificar los pacientes con enfermedad de Alzheimer (tanto como patología principal como copatología) e incrementar de este modo la certeza del diagnóstico de DLFT en los S-DLFT (29). Entre las críticas a estos biomarcadores que han limitado su uso generalizado hasta el momento se incluye: (i) el tratarse de un método relativamente invasivo, (ii) la falta de reproducibilidad de los resultados y (iii) la ausencia de puntos de corte universales. Sin embargo, estas limitaciones se han mitigando enormemente con los nuevos métodos de análisis semiautomatizados, la homogenización de las condiciones pre-analíticas y la aplicación de los ratios AB1-42/AB1-40 o p-Tau/

AB1-42 (30).

Lamentablemente, todavía no existen biomarcadores capaces de detectar los diferentes subtipos neuropatológicos de DLFT (DLFT-Tau o DLFT-TDP). Sin embargo, existen otros biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo en fase de investigación que han mostrado un gran potencial para el diagnóstico y pronóstico de los S-DLFT. Entre ellos destaca la cadena ligera de neurofilamentos (NfL) (31). Los niveles de NfL se han encontrado consistentemente elevados en los S-DLFT en comparación con controles y pacientes con enfermedad de Alzheimer y correlacionan con la progresión clínica (31-34). Otros biomarcadores de actividad neuroglial como YKL-40 también han demostrado predecir el curso clínico en el continuo ELA-DFT (33). Además, los niveles en el líquido cefalorraquídeo de la fracción soluble beta de la proteína precursora de amiloide (sAPPB) de forma aislada o en combinación con NfL o YKL, permiten diferenciar los S-DLFT de controles y correlacionan con la neurodegeneración frontotemporal en RM (32-34).

Algunos de estos biomarcadores pueden medirse en sangre con resultados esperanzadores. Como ejemplo, en un estudio multicéntrico reciente, los niveles de NfL en sangre permitieron diferenciar en la primera visita los parkinsonismos que evolucionaron a un síndrome relacionado con la taupatía 4R de los pacientes con enfermedad de Parkinson (35). Además, los niveles de NfL en sangre pueden predecir la progresión clínica de los pacientes con DFT, parkinsonismos y ELA (36).

Del mismo modo, la aplicación de biomarcadores fisiopatológicos de neuroimagen (como el PET de amiloide y el PET de tau, este último en fase de investigación) podría ayudar a definir la etiología subyacente en algunos S-DLFT. El caso de los SCB, la identificación de un PET de amiloide positivo debe poner en duda el diagnóstico etiológico de DLFT (especialmente en los casos más jóvenes) (37), mientras que un PET de Tau positivo en un paciente con vDFT y signos incipientes de taupatía 4R (ver tabla 3) apoyaría el diagnóstico etiológico de DLFT-Tau (38).

III. Perspectivas sobre el diagnóstico molecular y el tratamiento de los síndromes relacionados con la degeneración lobular frontotemporal.

Resulta esencial mejorar el diagnóstico precoz de los S-DLFT como paso previo a la eventual aplicación de tratamientos modificadores. En esta revisión ha quedado patente la heterogeneidad de presentaciones clínicas de la DLFT y las dificultades que puede conllevar el diagnóstico en las fases iniciales, que puede retrasarse años hasta la emergencia de los fenotipos canónicos paliativos. Entre las causas del retraso diagnóstico se incluye: (i) la falta de conocimiento de la población general sobre estas enfermedades; (ii) la dificultad de muchos clínicos para reconocer algunos S-DLFT; (iii) la falta de acceso de los pacientes a centros de referencia donde pueda realizarse un diagnóstico y

ARTICLE DE REVISIÓ

seguimiento adecuado.

Por lo tanto, para mejorar la situación sería deseable llevar a cabo campañas de concienciación social como las llevadas a cabo en EEUU, programas de formación para médicos de atención primaria y potenciar la creación de unidades de referencia para el estudio de los S-DLFT siguiendo el modelo de las unidades de ELA. Desde el punto de vista de la investigación, resulta esencial disponer de biomarcadores que permitan un diagnóstico etiológico preciso y monitorizar la enfermedad de forma no invasiva. En la actualidad existen cohortes multicéntricas en nuestro país centradas en este objetivo como CATFI (de las siglas en inglés, *CATalan Frontotemporal dementia Initiative*) que han sido financiadas por la Generalitat de Catalunya (15). A nivel internacional las cohortes ARTFL y 4RNI (EEUU y Canadá) y GENFI (Europa) son otros ejemplos de iniciativas que ya están contribuyendo al desarrollo y aplicación de nuevos tratamientos modificadores para los diferentes subtipos de DLFT (15).

Sin embargo, la colaboración entre diferentes centros y unidades diagnósticas plantea una serie de retos que deberán afrontarse en el futuro como la heterogeneidad en la evaluación de los pacientes y la aplicación de los nuevos criterios diagnósticos desde el campo de la neurología cognitiva y conductual, los trastornos del movimiento y las enfermedades neuromusculares (39).

Idealmente, la constitución de unidades multidisciplinarias en centros de referencia permitiría responder a las necesidades cambiantes de los pacientes (rehabilitación, trabajo social, logopedia, toxina botulínica, fisioterapia, psiquiatría, consejo genético, etc.) y aspirarían a mejorar la identificación precoz y el seguimiento de los S-DLFT por comités multidisciplinarios. Solo de este modo podrá combinarse de forma eficiente la atención clínica de excelencia que se demanda desde las asociaciones de pacientes con una investigación de primer nivel que permita avanzar hacia la cura de estas terribles enfermedades.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Elahi FM, Miller BL. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(8):457-76.
- (2) Convery R, Mead S, Rohrer JD. Review: Clinical, genetic and neuroimaging features of frontotemporal dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2019;45(1):6-18.
- (3) Mackenzie IRA, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol*. 2010;119(1):1-4.
- (4) Logroscino G, Piccininni M, Binetti G, Zecca C, Turrone R, Capozzo R, et al. Incidence of frontotemporal lobar degeneration in Italy: The Salento-Brescia Registry study. *Neurology*. 2019;92(20):e2355-63.
- (5) Lashley T, Rohrer JD, Mead S, Revesz T. Review: an update on clinical, genetic and pathological aspects of frontotemporal lobar degenerations. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015;41(7):858-81.
- (6) Perry DC, Brown JA, Possin KL, Datta S, Trujillo A, Radke A, et al. Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*. 2017;140(12):3329-45.
- (7) Armstrong MJ, Armstrong MJ, Litvan I, Litvan I, Lang AE, Bak TH, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013;80(5):496-503.
- (8) Spinelli EG, Mandelli ML, Miller ZA, Santos-Santos MA, Wilson SM, Agosta F, et al. Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. *Ann Neurol*. 2017;81(3):430-43.
- (9) Seo SW, Thibodeau M-P, Perry DC, Hua A, Sidhu M, Sible I, et al. Early vs late age at onset frontotemporal dementia and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2018;90(12):e1047-56.
- (10) Van Mossevelde S, Engelborghs S, van der Zee J, Van Broeckhoven C. Genotype-phenotype links in frontotemporal lobar degeneration. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(6):363-78.
- (11) Seeley WW. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(1):76-100.
- (12) Ranasinghe KG, Rankin KP, Lobach IV, Kramer JH, Sturm VE, Bettcher BM, et al. Cognition and neuropsychiatry in behavioral variant frontotemporal dementia by disease stage. *Neurology*. 2016;86(7):600-10.
- (13) Ranasinghe KG, Rankin KP, Pressman PS, Perry DC, Lobach IV, Seeley WW, et al. Distinct Subtypes of Behavioral

BIBLIOGRAFIA

- Variant Frontotemporal Dementia Based on Patterns of Network Degeneration. *JAMA Neurol.* 2016;73(9):1078-88.
- (14) Turro-Garriga O, Hermoso Contreras C, Olives Cladera J, Mioshi E, Pelegrín Valero C, Olivera Pueyo J, et al. Adaptation and validation of a Spanish-language version of the Frontotemporal Dementia Rating Scale (FTD-FRS). *Neurologia.* 2017;32(5):290-9.
- (15) Grossman M, Irwin DJ. Primary Progressive Aphasia and Stroke Aphasia. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2018;24(3, BEHAVIORAL NEUROLOGY AND PSYCHIATRY):745-67.
- (16) Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Senjem ML, Gunter JL, et al. The evolution of primary progressive apraxia of speech. *Brain.* 2014;137(10):2783-95.
- (17) Vinceti G, Olney N, Mandelli ML, Spina S, Hubbard HI, Santos-Santos MA, et al. Primary progressive aphasia and the FTD-MND spectrum disorders: clinical, pathological, and neuroimaging correlates. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2019;20(3-4):146-58.
- (18) Collins JA, Montal V, Hochberg D, Quimby M, Mandelli ML, Makris N, et al. Focal temporal pole atrophy and network degeneration in semantic variant primary progressive aphasia. *Brain.* 2017;140(2):457-71.
- (19) Kamminga J, Kumfor F, Burrell JR, Piguet O, Hodges JR, Irish M. Differentiating between right-lateralised semantic dementia and behavioural-variant frontotemporal dementia: an examination of clinical characteristics and emotion processing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(10):1082-8.
- (20) Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord.* 2017;32(6):853-64.
- (21) Boxer AL, Yu J-T, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Höglinger GU. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 2017;16(7):552-63.
- (22) Day GS, Lim TS, Hassenstab J, Goate AM, Grant EA, Roe CM, et al. Differentiating cognitive impairment due to corticobasal degeneration and Alzheimer disease. *Neurology.* 2017;88(13):1273-81.
- (23) Burrell JR, Halliday GM, Kril JJ, Ittner LM, Götz J, Kiernan MC, et al. The frontotemporal dementia-motor neuron disease continuum. *Lancet.* 2016;388(10047):919-31.
- (24) Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(11):661-70.
- (25) Cortés-Vicente E, Turon-Sans J, Gelpi E, Clarimon J, Borrego-Écija S, Dols-Icardo O, et al. Distinct Clinical Features and Outcomes in Motor Neuron Disease Associated with Behavioural Variant Frontotemporal Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2018;45(3-4):220-31.
- (26) Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F, Scheltens P, O'Brien JT, Bouwman F, et al. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain.* 2016;139(Pt 4):1211-25.
- (27) Suárez J, Tartaglia MC, Vitali P, Erbetta A, Neuhaus J, Laluz V, et al. Characterizing radiology reports in patients with frontotemporal dementia. *Neurology.* 2009;73(13):1073-4.
- (28) Lleo A, Irwin DJ, Illán-Gala I, McMillan CT, Wolk DA, Lee EB, et al. A 2-Step Cerebrospinal Algorithm for the Selection of Frontotemporal Lobar Degeneration Subtypes. *JAMA Neurol.* 2018;75(6):738-45.
- (29) Molinuevo JL, Ayton S, Batrla R, Bednar MM, Bittner T, Cummings J, et al. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta Neuropathol.* 2018;136(6):821-53.
- (30) Meeter LH, Kaat LD, Rohrer JD, van Swieten JC. Imaging and fluid biomarkers in frontotemporal dementia. *2017;19(7):109-419.*
- (31) Alcolea D, Vilaplana E, Suárez-Calvet M, Illán-Gala I, Blesa R, Clarimon J, et al. CSF sAPPB, YKL-40, and neurofilament light in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology.* 2017;89(2):178-88.

BIBLIOGRAFIA

- (32) Alcolea D, Irwin DJ, Illán-Gala I, Muñoz L, Clarimon J, McMillan CT, et al. Elevated YKL-40 and low sAPPB:YKL-40 ratio in antemortem cerebrospinal fluid of patients with pathologically confirmed FTLD. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(2):180-6.
- (33) Illán-Gala I, Alcolea D, Montal V, Dols-Icardo O, Muñoz L, De Luna N, et al. CSF sAPPB, YKL-40, and NfL along the ALS-FTD spectrum. *Neurology*. 2018;91(17):e1619-28.
- (34) Hansson O, Janelidze S, Hall S, Magdalinou N, Lees AJ, Andreasson U, et al. Blood-based NfL: A biomarker for differential diagnosis of parkinsonian disorder. *Neurology*. 2017;88(10):930-7.
- (35) Olsson B, Portelius E, Cullen NC, Sandelius Å, Zetterberg H, Andreasson U, et al. Association of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein Levels With Cognition in Patients With Dementia, Motor Neuron Disease, and Movement Disorders. *JAMA Neurol*. 2018 Dec 3.
- (36) Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, Knol DL, van der Flier WM, van Berckel BNM, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(19):1939-49.
- (37) Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, et al. In vivo visualization of tau deposits in corticobasal syndrome by 18F-THK5351 PET. *Neurology*. 2016;87(22):2309-16.
- (38) Illán-Gala I, Montal V, Borrego-Écija S, Vilaplana E, Pegueroles J, Alcolea D, et al. Cortical microstructure in the behavioural variant of frontotemporal dementia: looking beyond atrophy. *Brain*. 2019;142(4):1121-33.
- (39) Grimm M-J, Respondek G, Stamelou M, Arzberger T, Ferguson L, Gelpi E, et al. How to apply the movement disorder society criteria for diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*; 2019;10(7):333.



Dr. Adrià Arboix i Damunt

Servei de Neurologia
Hospital Universitari Sagrat Cor
Barcelona

BIOGRAFIA

Dr. Adrià Arboix i Damunt
Barcelona, 1958

Nascut a Sant Hipòlit de Voltregà, Barcelona (1958).

- Especialista en Neurologia (MIR Hospital Santa Creu i Sant Pau).
- Doctor de Medicina i Cirurgia per la Universitat Autònoma de Barcelona.
- Professor Associat de Neurologia a la Universitat de Barcelona.
- Expresident de la Societat Catalana de Neurologia.

Fets molt rellevants

Compartir projecte de vida amb la Fina, la meua dona, juntament amb l'Alba i en Jordi, els meus fills i, l'Enric el meu net.

Altres fets

- Premi Eduard Bertran i Rubio de la Societat Catalana de Neurologia a la trajectòria professional (any 2017).
- Tutor Hospitalari a l'Hospital del Sagrat Cor de Barcelona dels metges residents de Medicina Familiar i Comunitària.
- Acreditació de recerca per l'AQU (Agència de la Qualitat Universitària).
- Ex jugador d'hoquei patins (el meu hobby preferit) del CP Voltregà i de la selecció espanyola juvenil.

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

Què et va fer decidir a dedicar-te a la Neurologia i posteriorment dedicar-te a l'estudi de les malalties cerebrovasculares?

La dedicació a la Neurologia va ser una mica per atzar, doncs era una part de la Medicina Interna que m'havia atret especialment durant la carrera. I la vaig poder escollir després de l'examen MIR. Però una altra especialitat de medicina Interna d'entrada també n'hagués pogut ser una possible alternativa.

Content d'haver aconseguit plaça per fer l'especialitat de Neurologia a l'Hospital de Sant Pau de Barcelona em vaig trobar amb el meu mestre i després amic, el professor Josep Lluís Martí i Vilalta (1946-2014) a qui de seguida vaig admirar per la seva doble vessant científica i docent i també d'humanista i pel seu compromís cívic. Ell em va ensenyar a utilitzar el registre de malalties vasculars cerebrals de Sant Pau, el primer registre d'ictus hospitalari modern i em va dirigir la tesi doctoral, sobre infarts llacunars, mentre em recomanava que si tenia temps, llegís els "Assajos" de Montaigne (1533-1592) i els clàssics de la Bernat Metge. I també que calia sense mandra, tenir un compromís personal amb el nostre país, tot recordant que els metges catalans més importants havien tingut sempre aquest compromís ètic amb la col·lectivitat: el Dr. Robert (1842-1902), el Dr. Trueta (1897-1977), el Dr. Broggi (1908-2012).

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

Principalment l'esforç, la vocació i l'entusiasme en la feina ben feta, adherint-nos al que deia Joan Maragall (1860-1911) en el seu "Elogi del Viure":

"Estima el teu ofici, la teva vocació, la teva estrella, allò pel qual serveixes, allò en el qual et sents un entre els homes. Esforça't en la teva tasca com si de cada detall que penses, de cada mot que dius, de cada peça que hi poses, de cada cop del teu martell, en depengués la salvació de la humanitat. Car en depèn, creu-me. Si, oblidat de tu mateix, fas tot el que pots en el teu treball, fas més que un emperador que regís automàticament els seus estats; fas més que el qui inventa teories universals només per satisfer la seva vanitat, fas més que el polític, que l'agitador, que el qui governa. Pots negligir tot això i l'adobament del món. El món s'arreglaria bé tot sol, només que tothom fes el seu deure amb amor a casa seva".

Durant la teua vida professional, quin descobriment destacaries en el teu camp i per què?

L'ENTREVISTA

La teràpia de reperfusió en l'infart cerebral ha estat una fita cabdal. Encara recordo l'experiència personal del primer malalt amb una hemiplegia secundària a un infart cerebral de territori silvià que amb el tractament trombolític va revertir la severa focalitat neurològica que presentava. Va ser com un gran miracle.

Has participat en la formació de nous neuròlegs, però on van ser els teus inicis?

Els meus inicis varen ser a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona on hi vaig fer l'especialitat a través del programa MIR. Allà vaig coincidir amb el meu company de promoció, el Dr. Jaume Kulisevsky. Aleshores hi havia de residents grans, i admirats, el Dr. Josep Dalmau i el Dr. Jaume Coll, i també la Dra. Litvan, el Dr. Tordesillas, i la Dra. Peiró. Encara que el meu mestre va ser el professor Martí i Vilalta, vaig tenir la sort d'aprendre també del Dr. Barraquer Bordas, del Dr. Grau Veciana, del Dr. Toni Escartín, del Dr. Josep Maria Vendrell, del Dr. Carles Roig, del Dr. Jesus Pradas i de la Dra. Isabel Illa i molt especialment de la Dra. Carme Junqué i del Dr. Pere Vendrell que em varen fer conèixer els fonaments de la neuropsicologia clínica i de l'estadística, respectivament; coneixements complementaris que em serien d'una gran utilitat en el meu futur professional.

Quins consideres que són els reptes a assolir en el teu camp?

En el camp de la neurologia vascular tenim el repte i el deure de poder implementar a tot el territori català els avantatges del tractament de reperfusió vascular cerebral aguda de forma òptima. Així mateix ens cal aprofundir en l'estudi de la genètica com a factor de risc vascular cerebral, de recidiva vascular o com a modificador de la resposta terapèutica. Així mateix l'estudi i descobriment de nous biomarcadors ens ha de permetre de poder realitzar un diagnòstic clínic i terapèutic més ràpid i precís i per tant més efectiu.

De quin dels projectes que has participat estàs més satisfet? Ens els podries explicar una mica?

De la creació de la primera unitat d'ictus de l'estat espanyol a l'Hospital de l'Aliança de Barcelona a l'any 1990 i que es va inaugurar l'any 1994 i que va ser precursora de les modernes unitats d'ictus actuals, gràcies a la col·laboració amb el Dr. Joan Massons, la Dra. Montserrat Oliveres, i la Dra. Cecília Targa. En record del 25è aniversari de la seva inauguració recentment vàrem realitzar una publicació històrica commemorativa (*Neurosciences and History* 2016; 4: 140-7).

De la creació del registre d'ictus de l'Hospital del Sagrat Cor de Barcelona amb dades epidemiològiques, clíniques, i pronòstiques durant la fase aguda de la malaltia, disposant d'un banc de dades d'un període de temps de 24 anys consecutius (*CerebrovascDis* 2008;26:509-516) amb un especial interès pels infarts cerebrals de tipus llacunar (*Stroke*. 1990;21:842-847).

I també de la col·laboració amb la Dra. Olga Parra del Servei de Pneumologia de l'Hospital del Sagrat Cor en la línia de recerca sobre trastorns respiratoris de la son i ictus

(*AM J RESPIR CRIT CARE MED* 2000;161:375-380).

Quina creus que ha de ser l'estratègia adequada per a què la neurologia tiri endavant? Tens alguna fórmula magistral?

No tinc cap fórmula magistral, però si estíem amb força la nostra especialitat continuarà tirant endavant. Recordem que Ciceró (106aC-43aC) ja deia que "res no crec difícil per al qui estima".

Com creus que serà la vida dels que ens dediquem a la Neurologia d'aquí 20 anys?

Molt diferent. Tot el que fem ara estarà englobat en una assignatura que es podria dir: "Història contemporània de la Neurologia". La neuroimatge avançada, la genètica, i els biomarcadors revolucionaran la pràctica clínica. La realitat virtual revolucionarà l'ensenyament de la neurologia.

Si un fill/a teu, et digués que vol dedicar-se a les neurociències, li donaries suport o li trauries del cap?

Li donaria tot el suport. Però haig de dir que vaig deixar que els meus fills decidissin i estudiessin el què més els agradava. La meua filla Alba és doctora en Arquitectura i el meu fill Jordi té la doble llicenciatura en Ciències de l'Esport i en Fisioteràpia.

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

Principalment amb el meu mestre, el professor Josep Lluís Martí i Vilalta (1946-2014) que ara farà cinc anys que inesperadament ens va deixar. Perquè tal com diu la poetessa i Premi d'Honor de les Lletres Catalanes Marta Pessarrodona (1941): "quan un home de saber mor quantes coses ens són robades".

Però per demanar, seria extraordinari poder-hi afegir en la tertúlia el Dr. Falp (1873-1913) -metge de capçalera de Jacint Verdaguer i capdavanter en l'estudi epidemiològic de les "feridures"-, el Dr. Robert (1842-1902) -mestre de Barraquer Roviralta i exemple de personatge íntegre i de compromís cívic-, el propi Dr. Barraquer Roviralta (1855-1928) -fundador de la neurologia clínica a Catalunya- i el Dr. Galceran i Granés (1850-1919) -el primer president d'una societat neurològica: la Sociedad de Psiquiatria y de Neurologia de Barcelona, a l'any 1911-.

Escull un lema o una frase feta amb què t'identifiquis.

"Les coses importants són les que no ho semblen" Mercè Rodoreda (1908-1983).

"El que més em doldria és que algú, alguna vegada, em digués que no vaig adonar-me prou del moment que m'ha tocat viure. Això ho mantinc, i si voleu, en faig una mena de lema" Marta Pessarrodona (Terrassa, 1941)

Es una reflexió potent que ens interpel·la cruament en aquests moments actuals de repressió i de retallades en la llibertat i en els drets cívics, amb líders socials a la presó, polítics catalans elegits democràticament a la presó i a l'exili. Però paradoxalment amb una gran esperança perquè tal com deia Sant Jeroni (347-420) "la veritat pot

L'ENTREVISTA

patir, però no pot ésser vençuda". Perquè al final es trobarà la solució al problema del dret d'autodeterminació de Catalunya i serà senzillament aplicar la democràcia.

A quina ciutat t'agradaria viure?

A Barcelona, com ara. No la canvio per res del món. Per història, per cultura, per clima, per gastronomia, fins i tot per espiritualitat. I perquè no deixa de ser la capital del meu país, Catalunya.

Recomana'ns una cançó.

"Veles e vents" d'Ausiàs March (1400-1459) cantada per Raimon (1940).

I un llibre?

L'Odissea d'Homer (segle IX aC) tant en la versió en poesia

de Carles Riba (1893-1959) editada per la Fundació Bernat Metge, com en la versió en prosa de Joan F. Mira (1939), editada per Proa. Segons Mira, l'Odissea és el pare i la mare de la literatura occidental.

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

El futur de les neurociències a Catalunya és esplèndid. Amb una actius actuals potents i de prestigi que són el fruit d'uns referents i precursors sòlids. I una joventut que estreny fort i que haurà d'agafar el relleu aviat i que arriba molt ben preparada, amb la solidesa que dona assumir els avantatges de la globalització amb unes arrels locals sòlides. Però sobretot cal que tot aquest potencial quedi ben trenat i consolidat a través d'una eina que ho permeti que és la nostra Societat Catalana de Neurologia. Si ho fem així el futur es nostre. Serem imparables.

NEUROLOGIA CATALANA

AL MÓN

ESCLEROSI MÚLTIPLE I NEUROIMMUNOLOGIA

► **Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease**

Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, Rollot F, Armangué T, Ruiz A, Maillart E, Papeix C, Audoin B, Zephir H, Biotti D, Ciron J, Durand-Dubief F, Collongues N, Ayrignac X, Labauge P, Thouvenot E, Bourre B, Montcuquet A, Cohen M, Deschamps R, Solà-Valls N, Llufríu S, De Seze J, Blanco Y, Vukusic S, Saiz A, Marignier R.

J Neuroinflammation. 2019 Jul 2;16(1):134

► **Immune tolerance in multiple sclerosis and neuromyelitis optica with peptide-loaded tolerogenic dendritic cells in a phase 1b trial**

Zubizarreta I, Flórez-Grau G, Vila G, Cabezón R, España C, Andorra M, Saiz A, Llufríu S, Sepulveda M, Sola-Valls N, Martínez-Lapiscina EH, Pulido-Valdeolivas I, Casanova B, Martínez Gines M, Tellez N, Oreja-Guevara C, Español M, Trias E, Cid J, Juan M, Lozano M, Blanco Y, Steinman L, Benitez-Ribas D, Villoslada P.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Apr 23;116(17):8463-8470. Epub 2019 Apr 8

► **Correction to: Usefulness of MOG-antibody titres at first episode to predict the future clinical course in adults**

Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, d'Indy H, Armangué T, Ruiz A, Maillart E, Papeix C, Audoin B, Zephir H, Biotti D, Ciron J, Durand-Dubief F, Collongues N, Ayrignac X, Labauge P, Thouvenot E, Montcuquet A, Deschamps R, Solà-Valls N, Llufríu S, Blanco Y, de Seze J, Vukusic S, Saiz A, Marignier R; OFSEP Group; REEM Group.

J Neurol. 2019 Apr;266(4):816

► **Usefulness of MOG-antibody titres at first episode to predict the future clinical course in adults**

Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, d'Indy H, Armangué T, Ruiz A, Maillart E, Papeix C, Audoin B, Zephir H, Biotti D, Ciron J, Durand-Dubief F, Collongues N, Ayrignac X, Labauge P, Thouvenot E, Montcuquet A, Deschamps R, Solà-Valls N, Llufríu S, Blanco Y, de Seze J, Vukusic S, Saiz A, Marignier R; OFSEP Group; REEM Group.

J Neurol. 2019 Apr;266(4):806-815. Epub 2019 Jan 3. Erratum in: J Neurol. 2019 Feb 7

► **Multi-centre validation of a flow cytometry method to identify optimal responders to interferon-beta in multiple sclerosis**

Villarrubia N, Rodríguez-Martín E, Alari-Pahissa E, Aragón L, Castillo-Triviño T, Eixarch H, Ferrer JM, Martínez-Rodríguez JE, Massot M, Pinto-Medel MJ, Prada Á, Rodríguez-Acevedo B, Urbaneja P, Gascón-Gimenez F, Herrera C, Hernández-Clares R, Salgado MC, Oterino A, San Segundo D, Cuello JP, Gil-Herrera J, Cámara C, Gómez-Cutiérrez M, Martínez-Hernández E, Meca Lallana V, Moga E, Muñoz-Calleja C, Querol L, Presas-Rodríguez S, Teniente-Serra A, Vlasea A, Muriel A, Roldán E, Villar LM.

Clin Chim Acta. 2019 Jan;488:135-142. Epub 2018 Nov 5.

► **Spinal cord involvement in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders**

Amato MP, Banwell B, Barkhof F, Bebo B, Becher B, Bethoux F, Brandt A, Brownlee W, Calabresi P, Chatway J, Chien C, Chitnis T, Ciccarella O, Cohen J, Comi G, Correale J, De Sèze J, De Stefano N, Fazekas F, Flanagan E, Freedman M, Fujihara K, Galetta S, Goldman M, Greenberg B, Hartung HP, Hemmer B, Henning A, Izbudak I, Kappos L, Lassmann H, Laule C, Levy M, Lublin F, Lucchinetti C, Lukas C, Marrie RA, Miller A, Miller D, Montalban X, Mowry E, Ourselin S, Paul F, Pelletier D, Ranjeva JP, Reich D, Reingold S, Rocca MA, Rovira A, Schlaerger R, Soelberg Sorensen P, Sormani M, Stuve

NEUROLOGIA CATALANA

AL MÓN

ESCLEROSI MÚLTIPLE I NEUROIMMUNOLOGIA

O, Thompson A, Tintoré M, Traboulsee A, Trapp B, Trojano M, Uitdehaag B, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker B, Wheeler-Kingshott CG, Xu J.; International Conference on Spinal Cord Involvement and Imaging in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders.

Lancet Neurol. 2019 Feb;18(2):185-197

► **Does attendance at theECTRIMS congress impact on therapeutic decisions in multiple sclerosis care?**

Saposnik G, Maurino J, Sempere AP, Terzaghi MA, Amato MP, Montalban X.

Mult Scler J Exp Transl Clin. 2019 Mar 18;5(1):2055217319835226. eCollection 2019 Jan-Mar

► **Oligoclonal bands increase the specificity of MRI criteria to predict multiple sclerosis in children with radiologically isolated syndrome**

Makhani N, Lebrun C, Siva A, Narula S, Wassmer E, Brassat D, Brenton JN, Cabre P, Carra Dallièrè C, de Seze J, Durand Dubief F, Inglese M, Langille M, Mathey G, Neuteboom RF, Pelletier J, Pohl D, Reich DS, Ignacio Rojas J, Shabanova V, Shapiro ED, Stone RT, Tenenbaum S, Tintoré M, Uygunoglu U, Vargas W, Venkateswaren S, Vermersch P, Kantarci O, Okuda DT, Pelletier D; Observatoire Francophone de la Sclérose en Plaques (OFSEP), Société Francophone de la Sclérose en Plaques (SFSEP), the Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC) and the Pediatric Radiologically Isolated Syndrome Consortium (PARIS).

Mult Scler J Exp Transl Clin. 2019 Mar 20;5(1):2055217319836664. eCollection 2019 Jan-Mar

► **Effect of HLA-DRB1 alleles and genetic variants on the development of neutralizing antibodies to interferon beta in the BEYOND and BENEFIT trials**

Buck D, Andlauer TF, Igl W, Wicklein EM, Mühlau M, Weber F, Köchert K, Pohl C, Arnason B, Comi G, Cook S, Filippi M, Hartung HP, Jeffery D, Kappos L, Barkhof F, Edan G, Freedman MS, Montalbán X, Müller-Myhsok B, Hemmer B; BEYOND and BENEFIT Study Groups.

Mult Scler. 2019 Apr;25(4):565-573. Epub 2018 Mar 9

► **The Multiple Sclerosis Care Unit**

Soelberg Sorensen P, Giovannoni G, Montalban X, Thalheim C, Zaratin P, Comi G.

Mult Scler. 2019 Apr;25(5):627-636. Epub 2018 Oct 23

► **Searching for the “Active Ingredients” in Physical Rehabilitation Programs Across Europe, Necessary to Improve Mobility in People With Multiple Sclerosis: A Multicenter Study**

Kalron A, Feys P, Dalgas U, Smedal T, Freeman J, Romberg A, Conyers H, Elorriaga I, Gebara B, Merilainen J, Heric-Mansrud A, Jensen E, Jones K, Knuts K, Maertens de Noordhout B, Martic A, Normann B, O Eijnde B, Rasova K, Santoyo Medina C, Baert I.

Neurorehabil Neural Repair. 2019 Apr;33(4):260-270. Epub 2019 Mar 17

► **Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis**

Cook S, Leist T, Comi G, Montalban X, Giovannoni G, Nolting A, Hicking C, Galazka A, Sylvester E.

NEUROLOGIA CATALANA

AL MÓN

ESCLEROSI MÚLTIPLE I NEUROIMMUNOLOGIA

Mult Scler Relat Disord. 2019 Apr;29:157-167. Epub 2018 Nov 20

▶ **Engaging across dimensions of diversity: A cross-national perspective on mHealth tools for managing relapsing remitting and progressive multiple sclerosis**

Simblett SK, Evans J, Greer B, Curtis H, Matcham F, Radaelli M, Mulero P, Arévalo MJ, Polhemus A, Ferrao J, Gamble P, Comi G, Wykes T; RADAR-CNS consortium.

Mult Scler Relat Disord. 2019 Apr 16;32:123-132. [Epub ahead of print]

▶ **Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis**

Turner B, Cree BAC, Kappos L, Montalban X, Papeix C, Wolinsky JS, Buffels R, Fiore D, Garren H, Han J, Hauser SL.

J Neurol. 2019 May;266(5):1182-1193. Epub 2019 Feb 28

▶ **Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis**

Rotstein D, Montalban X.

Nat Rev Neurol. 2019 May;15(5):287-300. Review

▶ **Clinical trials of disease-modifying agents in pediatric MS: Opportunities, challenges, and recommendations from the IPMSSC**

Waubant E, Banwell B, Wassmer E, Sormani MP, Amato MP, Hintzen R, Krupp L, Rostásy K, Tenenbaum S, Chitnis T; IPMSSC.

Neurology. 2019 May 28;92(22):e2538-e2549. Epub 2019 May 1

▶ **[Review of the novelties presented at the 2018ECTRIMS Congress: 11th Post-ECTRIMS Meeting (I)]**

Fernandez O, Tintoré M, Saiz A, Calles-Hernandez MC, Comabella M, Ramio-Torrenta L, Oterino A, Izquierdo G, Tellez N, Garcia-Merino JA, Brieva L, Arnal-Garcia C, Aladro Y, Mendibe-Bilbao MM, Meca-Lallana JE, Romero-Pinel L, Martinez-Gines ML, Arroyo R, Oreja-Guevara C, Costa-Frossard L, Carrascal P, Rodriguez-Antiguedad A.

Rev Neurol. 2019 May 16;68(10):431-441. Review

▶ **A systems biology approach uncovers cell-specific gene regulatory effects of genetic associations in multiple sclerosis**

Madireddy L, Patsopoulos NA, Cotsapas C, Bos SD, Beecham A, McCauley J, Kim K, Jia X, Santaniello A, Caillier SJ, Andlauer TFM, Barcellos LF, Berge T, Bernardinelli L, Martinelli-Boneschi F, Booth DR, Briggs F, Celius EG, Comabella M, Comi G, Cree BAC, D'Alfonso S, Dedham K, Duquette P, Dardiotis E, Esposito F, Fontaine B, Gasperi C, Goris A, Dubois B, Gourraud PA, Hadjigeorgiou G, Haines J, Hawkins C, Hemmer B, Hintzen R, Horakova D, Isobe N, Kalra S, Kira JI, Khalil M, Kockum I, Lill CM, Lincoln MR, Luessi F, Martin R, Oturai A, Palotie A, Pericak-Vance MA, Henry R, Saarela J, Ivinson A, Olsson T, Taylor BV, Stewart GJ, Harbo HF, Compston A, Hauser SL, Hafler DA, Zipp F, De Jager P, Sawcer S, Oksenberg JR, Baranzini SE; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium.

Nat Commun. 2019 May 20;10(1):2236

NEUROLOGIA CATALANA

AL MÓN

ESCLEROSI MÚLTIPLE I NEUROIMMUNOLOGIA

▶ **Brain regional volume estimations with NeuroQuant and FIRST: a study in patients with a clinically isolated syndrome**

Pareto D, Sastre-Garriga J, Alberich M, Auger C, Tintoré M, Montalban X, Rovira À.

Neuroradiology. 2019 Jun;61(6):667-674. Epub 2019 Mar 5

▶ **Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis**

Montalban X, Arnold DL, Weber MS, Staikov I, Piasecka-Stryczynska K, Willmer J, Martin EC, Dangond F, Syed S, Wolinsky JS; Evobrutinib Phase 2 Study Group.

N Engl J Med. 2019 Jun 20;380(25):2406-2417. Epub 2019 May 10

▶ **Introducing the International Women in Multiple Sclerosis network**

Jokubaitis VG, Pröbstel AK, Arrambide G, Costello F, Waubant E.

Lancet Neurol. 2019 Jun;18(6):521

▶ **Review of the novelties presented at the 2018 ECTRIMS Congress: 11th Post-ECTRIMS Meeting (II)**

Fernandez O, Tintoré M, Saiz A, Calles-Hernandez MC, Comabella M, Ramio-Torrenta L, Oterino A, Izquierdo G, Tellez N, Garcia-Merino JA, Brieva L, Arnal-Garcia C, Aladro Y, Mendibe-Bilbao MM, Meca-Lallana JE, Romero-Pinel L, Martinez-Gines ML, Arroyo R, Oreja-Guevara C, Costa-Frossard L, Carrascal P, Rodriguez-Antiguedad A.

Rev Neurol. 2019 Jun 1;68(11):468-479. Review

▶ **LIF regulates CXCL9 in tumor-associated macrophages and prevents CD8(+) T cell tumor-infiltration impairing anti-PD1 therapy**

Pascual-García M, Bonfill-Teixidor E, Planas-Rigol E, Rubio-Perez C, Iurlaro R, Arias A, Cuartas I, Sala-Hojman A, Escudero L, Martínez-Ricarte F, Huber-Ruano I, Nuciforo P, Pedrosa L, Marques C, Braña I, Garralda E, Vieito M, Squatrito M, Pineda E, Graus F, Espejo C, Sahuquillo J, Tabernero J, Seoane J.

Nat Commun. 2019 Jun 11;10(1):2416

▶ **A pharmacogenetic study implicates NINJ2 in the response to Interferon-B in multiple sclerosis**

Peroni S, Sorosina M, Malhotra S, Clarelli F, Osiceanu AM, Ferrè L, Roostaei T, Rio J, Midaglia L, Villar LM, Álvarez-Cermeño JC, Guaschino C, Radaelli M, Citterio L, Lechner-Scott J, Spataro N, Navarro A, Martinelli V, Montalban X, Weiner HL, de Jager P, Comi G, Esposito F, Comabella M, Martinelli-Boneschi F.

Mult Scler. 2019 Jun 21;1352458519851428. [Epub ahead of print]

▶ **Low-Frequency and Rare-Coding Variation Contributes to Multiple Sclerosis Risk**

Mitrovič M, Patsopoulos NA, Beecham AH, Dankowski T, Goris A, Dubois B, D'hooghe MB, Lemmens R, Van Damme P, Søndergaard HB, Sellebjerg F, Sorensen PS, Ullum H, Thørner LW, Werge T, Saarela J, Cournu-Rebeix I, Damotte V, Fontaine B, Guillot-Noel L, Lathrop M, Vukusik S, Gourraud PA, Andlauer TFM, Pongratz V, Buck D, Gasperi C, Bayas A, Heesen C, Kümpfel T, Linker R, Paul F, Stangel M, Tackenberg B, Bergh FT, Warnke C, Wiendl H, Wildemann

NEUROLOGIA CATALANA

AL MÓN

ESCLEROSI MÚLTIPLE I NEUROIMMUNOLOGIA

B, Zettl U, Ziemann U, Tumani H, Gold R, Grummel V, Hemmer B, Knier B, Lill CM, Luessi F, Dardiotis E, Agliardi C, Barizzone N, Mascia E, Bernardinelli L, Comi G, Cusi D, Esposito F, Ferrè L, Comi C, Galimberti D, Leone MA, Sorosina M, Mescheriakova J, Hintzen R, van Duijn C, Theunissen CE, Bos SD, Myhr KM, Celiuș EG, Lie BA, Spurkland A, Comabella M, Montalban X, Alfredsson L, Stridh P, Hillert J, Jagodic M, Piehl F, Jelčić I, Martin R, Sospedra M, Ban M, Hawkins C, Hysi P, Kalra S, Karpe F, Khadake J, Lachance G, Neville M, Santaniello A, Caillier SJ, Calabresi PA, Cree BAC, Cross A, Davis MF, Haines JL, de Bakker PIW, Delgado S, Dembele M, Edwards K, Fitzgerald KC, Hakonarson H, Konidari I, Lathi E, Manrique CP, Pericak-Vance MA, Piccio L, Schaefer C, McCabe C, Weiner H, Goldstein J, Olsson T, Hadjigeorgiou G, Taylor B, Tajouri L, Charlesworth J, Booth DR, Harbo HF, Ivinson AJ, Hauser SL, Compston A, Stewart G, Zipp F, Barcellos LF, Baranzini SE, Martinelli-Boneschi F, D'Alfonso S, Ziegler A, Oturai A, McCauley JL, Sawcer SJ, Oksenberg JR, De Jager PL, Kockum I, Hafler DA, Cotsapas C.; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium.

Cell. 2019 Jun 27;178(1):262

► **Manipulation of Gut Microbiota Influences Immune Responses, Axon Preservation, and Motor Disability in a Model of Progressive Multiple Sclerosis**

Mestre L, Carrillo-Salinas FJ, Mecha M, Feliú A, Espejo C, Álvarez-Cermeño JC, Villar LM, Guaza C.

Front Immunol. 2019 Jun 14;10:1374. eCollection 2019

► **Traffic Lights Intervention Reduces Therapeutic Inertia: A Randomized Controlled Trial in Multiple Sclerosis Care**

Saposnik G, Mamdani M, Montalban X, Terzaghi M, Silva B, Saladino ML, Tobler PN, Caceres F.

MDM Policy Pract. 2019 Jun 21;4(1):2381468319855642. eCollection 2019 Jan-Jun

► **Kappa free light chains is a valid tool in the diagnostics of MS: A large multicenter study**

Leurs CE, Twaalfhoven H, Lissenberg-Witte BI, van Pesch V, Dujmovic I, Drulovic J, Castellazzi M, Bellini T, Pugliatti M, Kuhle J, Villar LM, Alvarez-Cermeño JC, Alvarez-Lafuente R, Hegen H, Deisenhammer F, Walchhofer LM, Thouvenot E, Comabella M, Montalban X, Vécsei L, Rajda C, Galimberti D, Scarpini E, Altintas A, Rejdak K, Frederiksen JL, Pihl-Jensen G, Jensen P, Khalil M, Voortman MM, Fazekas F, Saiz A, La Puma D, Vercaemmen M, Vanopdenbosch L, Uitdehaag B, Killestein J, Bridel C, Teunissen C.

Mult Scler. 2019 May 8:1352458519845844. [Epub ahead of print]

► **CLIPPERS and its mimics: evaluation of new criteria for the diagnosis of CLIPPERS**

Taieb G, Mulero P, Psimaras D, van Oosten BW, Seebach JD, Marignier R, Pico F, Rigau V, Ueno Y, Duflos C, Fominykh V, Guiraud V, Lebrun-Fréney C, Camdessanché JP, Kerschen P, Ahle G, Téllez N, Rovira A, Hoang-Xuan K, Pelletier J, Labauge P; in cooperation with the French CLIPPERS group.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 May 9. [Epub ahead of print]

► **Oligoclonal bands do not represent dissemination in time in the 2017 revisions to the McDonald criteria**

Arrambide G, Tintore M, Montalban X.

Mult Scler. 2019 May 16:1352458519846103. [Epub ahead of print]

NEUROLOGIA CATALANA

AL MÓN

PATOLOGIA VASCULAR CEREBRAL

► **Carotid Plaque Inflammation Imaged by (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Risk of Early Recurrent Stroke**

Kelly PJ, Camps-Renom P, Giannotti N, Martí-Fàbregas J, Murphy S, McNulty J, Barry M, Barry P, Calvet D, Coutts SB, Cronin S, Delgado-Mederos R, Dolan E, Fernández-León A, Foley S, Harbison J, Horgan G, Kavanagh E, Marnane M, McDonnell C, O'Donohoe M, Sharma V, Walsh C, Williams D, O'Connell M.

Stroke. 2019 Jul;50(7):1766-1773. Epub 2019 Jun 6

► **Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies**

Wilson D, Ambler G, Lee KJ, Lim JS, Shiozawa M, Koga M, Li L, Lovelock C, Chabriat H, Hennerici M, Wong YK, Mak HKF, Prats-Sánchez L, Martínez-Domeño A, Inamura S, Yoshifuji K, Arsava EM, Horstmann S, Purrucker J, Lam BYK, Wong A, Kim YD, Song TJ, Schrooten M, Lemmens R, Eppinger S, Gattringer T, Uysal E, Tanriverdi Z, Bornstein NM, Assayag EB, Hallevi H, Tanaka J, Hara H, Coutts SB, Hert L, Polymeris A, Seiffge DJ, Lyrer P, Algra A, Kappelle J, Al-Shahi Salman R, Jäger HR, Lip GYH, Mattle HP, Panos LD, Mas JL, Legrand L, Karayiannis C, Phan T, Gunkel S, Christ N, Abrigo J, Leung T, Chu W, Chappell F, Makin S, Hayden D, Williams DJ, Kooi ME, van Dam-Nolen DHK, Barbato C, Browning S, Wiegertjes K, Tuladhar AM, Maaijwee N, Guevarra C, Yatawara C, Mendyk AM, Delmaire C, Köhler S, van Oostenbrugge R, Zhou Y, Xu C, Hilal S, Gyanwali B, Chen C, Lou M, Staals J, Bordet R, Kandiah N, de Leeuw FE, Simister R, van der Lugt A, Kelly PJ, Wardlaw JM, Soo Y, Fluri F, Srikanth V, Calvet D, Jung S, Kwa VIH, Engelter ST, Peters N, Smith EE, Yakushiji Y, Orken DN, Fazekas F, Thijs V, Heo JH, Mok V, Veltkamp R, Ay H, Imaizumi T, Gomez-Anson B, Lau KK, Jouvent E, Rothwell PM, Toyoda K, Bae HJ, Martí-Fàbregas J, Werring DJ; Microbleeds International Collaborative Network.

Lancet Neurol. 2019 Jul;18(7):653-665. Epub 2019 May 23

► **Age- and Sex-Specific Risk Profiles and In-Hospital Mortality in 13,932 Spanish Stroke Patients**

Purroy F, Vena A, Forné C, de Arce AM, Dávalos A, Fuentes B, Arenillas JF, Krupinski J, Gómez-Choco M, Palomeras E, Martí-Fàbregas J, Castillo J, Ustrell X, Tejada J, Masjuan J, Garcés M, Benabdelhak I, Serena J.

Cerebrovasc Dis. 2019;47(3-4):151-164. Epub 2019 May 3

► **Microvascular cerebral blood flow fluctuations in association with apneas and hypopneas in acute ischemic stroke**

Gregori-Pla C, Delgado-Mederos R, Cotta G, Giacalone G, Maruccia F, Avtzi S, Prats-Sánchez L, Martínez-Domeño A, Camps-Renom P, Martí-Fàbregas J, Durduran T, Mayos M.

Neurophotonics. 2019 Apr;6(2):025004. Epub 2019 Apr 23

► **Frequency and features of embolic stroke of undetermined source in young adults**

Perera KS, Swaminathan B, Veltkamp R, Arauz A, Ameriso S, Martí-Fàbregas J, Arnold M, Hankey GJ, Lutsep H, Hart RG.

Eur Stroke J. 2018 Jun;3(2):110-116. Epub 2018 Jan 24

► **MRI predicts intracranial hemorrhage in patients who receive long-term oral anticoagulation**

Martí-Fàbregas J, Medrano-Martorell S, Merino E, Prats-Sánchez L, Marín R, Delgado-Mederos R, Martínez-Domeño

NEUROLOGIA CATALANA

AL MÓN

PATOLOGIA VASCULAR CEREBRAL

A, Camps-Renom P, Jiménez-Xarrié E, Zedde M, Gómez-Choco M, Lara L, Boix A, Calleja A, De Arce-Borda AM, Bravo Y, Fuentes B, Hernández-Pérez M, Cánovas D, Llull L, Zandio B, Freijo M, Casado-Naranjo I, Sanahuja J, Cocho D, Krupinski J, Rodríguez-Campello A, Palomeras E, De Felipe A, Serrano M, Zapata-Arriaza E, Zaragoza-Brunet J, Díaz-Maroto I, Fernández-Domínguez J, Lago A, Maestre J, Rodríguez-Yáñez M, Gich I; HERO study investigators.

Neurology. 2019 May 21;92(21):e2432-e2443. Epub 2019 Apr 19

► **Frequency, Risk Factors, and Prognosis of Dehydration in Acute Stroke**

Cortés-Vicente E, Guisado-Alonso D, Delgado-Mederos R, Camps-Renom P, Prats-Sánchez L, Martínez-Domeño A, Martí-Fàbregas J.

Front Neurol. 2019 Mar 29;10:305. eCollection 2019

► **Early microvascular cerebral blood flow response to head-of-bed elevation is related to outcome in acute ischemic stroke**

Gregori-Pla C, Blanco I, Camps-Renom P, Zirak P, Serra I, Cotta G, Maruccia F, Prats-Sánchez L, Martínez-Domeño A, Busch DR, Giacalone G, Martí-Fàbregas J, Durduran T, Delgado-Mederos R.

J Neurol. 2019 Apr;266(4):990-997. Epub 2019 Feb 9

► **Deciphering the causes of nontraumatic intracerebral hemorrhage**

Tatlisumak T, Llinas RH, Martí-Fàbregas J, Seiffge DJ.

Neurology. 2019 Feb 19;92(8):357-359. Epub 2019 Jan 23

► **Prognostic relevance of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy**

Wollenweber FA, Opherk C, Zedde M, Catak C, Malik R, Duering M, Konieczny MJ, Pascarella R, Samões R, Correia M, Martí-Fàbregas J, Linn J, Dichgans M.

Neurology. 2019 Feb 19;92(8):e792-e801. Epub 2019 Jan 23

► **PATJ Low Frequency Variants Are Associated With Worse Ischemic Stroke Functional Outcome**

Mola-Caminal M, Carrera C, Soriano-Tárraga C, Giralt-Steinhauer E, Díaz-Navarro RM, Tur S, Jiménez C, Medina-Dols A, Cullell N, Torres-Aguila NP, Muiño E, Rodríguez-Campello A, Ois A, Cuadrado-Godia E, Vivanco-Hidalgo RM, Hernandez-Guillamon M, Solé M, Delgado P, Bustamante A, García-Berrocoso T, Mendióroz M, Castellanos M, Serena J, Martí-Fàbregas J, Segura T, Serrano-Herás G, Obach V, Ribó M, Molina CA, Alvarez-Sabín J, Palomeras E, Freijo M, Font MA, Rosand J, Rost NS, Gallego-Fabrega C, Lee JM, Heitsch L, Ibanez L, Cruchaga C, Phuah CL, Lemmens R, Thijs V, Lindgren A, Maguire J, Rannikmae K, Sudlow CL, Jern C, Stanne TM, Lorentzen E, Muñoz-Narbona L, Dávalos A, López-Cancio E, Worrall BB, Woo D, Kittner SJ, Mitchell BD, Montaner J, Roquer J, Krupinski J, Estivill X, Rabionet R, Vives-Bauzá C, Fernández-Cadenas I, Jiménez-Conde J.

Circ Res. 2019 Jan 4;124(1):114-120

NEUROLOGIA CATALANA

AL MÓN

CEFALEA

▶ **Quality assurance in specialized headache units in Spain: an observational prospective study**

Pozo-Rosich P, Martínez-García A, Pascual J, Ignacio E, Guerrero-Peral ÁL, Balseiro-Gómez J, Porta-Etessam J, Latorre-González G, Layos-Romero A, Lucas C, Mira JJ.

J Headache Pain. 2019 Jun 25;20(1):73

▶ **Early efficacy and late gain in chronic and high-frequency episodic migraine with OnabotulinumtoxinA**

Alpuente A, Gallardo VJ, Torres-Ferrús M, Álvarez-Sabin J, Pozo-Rosich P.

Eur J Neurol. 2019 Jun 20. [Epub ahead of print]

▶ **Self-reported periodontitis and migraine: results from a multicenter, cross-sectional survey in Spain**

Leira Y, Pozo-Rosich P, Torres-Ferrús M, Orlandi M, Láinez JM, Álvaro LC, Monzón MJ, Guerrero Á, García-Azorín D, Belvís R, González-Oria C, Gago-Veiga AB, Latorre G, Santos S, Cuadrado ML, Blanco J, Leira R, D'Aiuto F.

Odontology. 2019 Apr 27. [Epub ahead of print]

▶ **How much do calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies improve the quality of life in migraine? A patient's perspective**

Torres-Ferrus M, Alpuente A, Pozo-Rosich P.

Curr Opin Neurol. 2019 Jun;32(3):395-404

▶ **Non-invasive neuromodulation for migraine and cluster headache: a systematic review of clinical trials**

Reuter U, McClure C, Liebler E, Pozo-Rosich P.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 Jul;90(7):796-804

▶ **Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition**

Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, Becker WJ, Ferrari MD, Goadsby PJ, Pozo-Rosich P, Wang SJ, Mandrekar J; International Headache Society Clinical Trials Standing Committee.

Cephalalgia. 2019 May;39(6):687-710

▶ **Benito's neuralgia: the first description of the occipital neuralgia was made for Spanish doctors at the beginning of the nineteenth century**

Belvís R, Guerrero ÁL.

Neurol Sci. 2019 Feb 15. [Epub ahead of print]

NEUROLOGIA CATALANA

AL MÓN

PARKINSON I TRASTORNS DEL MOVIMENT

► **Cerebrospinal fluid Cytokines in multiple system atrophy: a cross-sectional catalan MSA registry study**

Compta Y, Dias SP, Giraldo DM, Pérez-Soriano A, Muñoz E, Saura J, Fernández M, Bravo P, Cámara A, Pulido-Salgado M, Painous C, Ríos J, Martí MJ; CMSAR consortium. Collaborators: Pagonabarraga J, Valldeoriola F, Hernández-Vara J, Classen SJ, Puente V, Pont C, Caballol N, Tolosa E, Bayes A, Campdelacreu J, de Fàbregues O, Ávila A, Calopa M, Gaig C, Fabregat N, Pastor P, Aguilar M, Pujol M, Sánchez A, Planellas L, Ezquerro M, Fernández-Santiago R, Botta T, Tartaglia G.

Parkinsonism Relat Disord. 2019 Jun 3

INTRODUCCIÓ

La neuroinflamació s'ha implicat en les malalties neurodegeneratives, especialment les més agressives, com l'atròfia multisistèmica (AMS). Estudis previs sobre els nivells de citoquines a l'AMS emprant sèrum o líquid cefalorraquidi (LCR) han estat inconsistents, han inclòs mostres reduïdes i han avaluat un nombre limitat de citoquines, i sovint no han comparat l'AMS a la malaltia de Parkinson (MP), el seu principal diagnòstic diferencial.

MÈTODES

Estudi transversal dels nivells en LCR de 38 citoquines emprant una plataforma multiplex en 73 participants: 39 amb AMS (19 AMS-parkinsonisme [AMSp] i 20 AMS-cerebel·losa [AMSc]; 31 probables i 8 possibles), 19 pacients amb MP i 15 controls sense malaltia neurològica coneguda. Cap dels participants prenia anti-inflamatoris en el moment de la punció lumbar.

RESULTATS

No hi hagueren diferències significatives en sexe i edat entre els participants. A les comparacions globals no-paramètriques corregides per a comparacions múltiples mitjançant FDR, els nivells de 5 citoquines (FGF-2, IL-10, MCP-3, IL-12p40, MDC) diferiren entre els 3 grups a expenses de nivells més alts als pacients amb AMS. A la comparació entre casos MSA vs. no-MSA (MP+controls) 12 citoquines (FGF-2, eotaxin, fractalkine, IFN- α 2, IL-10, MCP-3, IL-12p40, MDC, IL-17, IL-7, MIP-1B, TNF- α) varen resultar significativament elevades en LCR dels casos amb AMS. D'aquestes, l'MCP-3 i l'MDC van resultar predictors de MSA a les regressions logístiques binàries i corbes ROC ajustades per edat. A més, els nivells en LCR de fractalkina i de MIP-1 α correlacionaven significativament amb les puntuacions de l'escala motora de l'AMS (UMSARS-2).

CONCLUSIÓ

Els nivells elevats en LCR de citoquines com l'MCP-3, l'MDC, la fractalkina i la MIP-1 α mereixen ser avaluades com a biomarcador diagnòstics o de gravetat de l'AMS.

► **Disrupted structural connectivity of fronto-deep gray matter pathways in progressive supranuclear palsy**

Abos A, Segura B, Baggio HC, Campabadal A, Uribe C, Garrido A, Camara A, Muñoz E, Valldeoriola F, Martí MJ, Junque C, Compta Y.

Neuroimage Clin. 2019 Jun 15;23:101899

INTRODUCCIÓ

La connectivitat estructural és una metodologia prometedora per a la detecció de patrons de disfunció de xarxes neuronals a les malalties neurodegeneratives. Aquesta aproximació no s'ha avaluat a la paràlisi supranuclear progressiva (PSP).

OBJECTIUS

Reconstruir el connectoma estructural per a caracteritzar les vies de degeneració en pacients amb PSP comparats amb controls i correlacionar-les amb les característiques clíniques dels pacients amb PSP.

NEUROLOGIA CATALANA

AL MÓN

PARKINSON I TRASTORNS DEL MOVIMENT

També hem avaluat la capacitat discriminant de la connectivitat estructural entre subjectes amb PSP i controls a nivell individual i no merament grupal.

MÈTODES

20 subjectes controls i 19 amb PSP es van sotmetre a RM amb seqüències de difusió amb un escàner de 3 tesles. La connectivitat estructural s'ha derivat de ractografia probabilística. Les mètriques globals i locals s'han calculat en base a teoria de grafs.

RESULTATS

Hem trobat connexions reduïdes entre àrees frontals i nuclis grisos profunds a la PSP en comparació amb els controls. Aquests canvis correlacionaven significativament amb les característiques clíniques dels pacients amb PSP. L'algoritme de classificació va assolir una faibilitat global del 82.23% amb una sensibilitat del 94.74% i una especificitat del 70%.

CONCLUSIÓ

Les nostres troballes suggereixen que el connectoma estructural és una metodologia útil per a detectar canvis a l'organització i la topologia dels tractes de substància blanca als pacients amb PSP. A més, les mesures de connectivitat estructural tenen el potencial de discriminar correctament individus amb PSP i controls.

NEUROLOGIA CATALANA

AL MÓN

EPILÈPSIA

► **Use of intravenous brivaracetam in status epilepticus: A multicenter registry**

Santamarina E, Parejo Carbonell B, Sala J, Cutiérrez-Viedma Á, Miró J, Asensio M, Abraira L, Falip M, Ojeda J, López-González FJ, Rodríguez-Osorio X, Mauri JÁ, Aiguabella M, García Morales I, Toledo M.

Epilepsia. 2019 Jul 1

► **Usefulness of brain perfusion CT in focal-onset status epilepticus**

González-Cuevas M, Coscojuela P, Santamarina E, Pareto D, Quintana M, Sueiras M, Guzman L, Sarria S, Salas-Puig X, Toledo M, Rovira À.

Epilepsia. Jul;60(7):1317-1324

► **The ADAN scale: a proposed scale for pre-hospital use to identify status epilepticus**

Requena M, Fonseca E, Olivé M, Abraira L, Quintana M, Mazuela G, Toledo M, Salas-Puig X, Santamarina E.

Eur J Neurol. 2019 May;26(5):760-e55

► **Update in status epilepticus**

Santamarina E, Abraira L, Toledo M.

Med Clin (Barc). 2019;153(2):70-77

► **Levels of anger in epilepsy patients treated with eslicarbazepine acetate**

Toledo M, Mazuela G, Mauri JA, Rodríguez-Osorio X, Gómez-Eguilaz M, Castro-Vilanova D, Rodríguez-Uranga J, Santamarina E.

Acta Neurol Scand. 2019 Apr 6

► **Long-term epilepsy after early post-stroke status epilepticus**

Abraira L, Toledo M, Guzmán L, Sueiras M, Quintana M, Fonseca E, Salas-Puig J, Alvarez-Sabín J, Santamarina E.

Seizure: European Journal of Epilepsy 2019 May 1;69:193-197

► **Effect of brivaracetam on the anger levels of epilepsy patients. A prospective open-labelled controlled study**

Toledo M, Abraira L, Mazuela G, Quintana M, Cazorla S, Santamarina E.

Seizure. 2019 May 1;69:198-203

► **Perampanel for treatment of status epilepticus in Austria, Finland, Germany and Spain**

Strzelczyk A, Knake S, Kälviäinen R, Santamarina E, Toledo M, Willig S, Rohrer A, Trinka E, Rosenow F.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

EPILÈPSIA

Acta Neurol Scand. 2019 Apr;139(4):369-376

▶ **SUDEP in Spain: An Epilepsy Monitoring Unit based case series**

Sanchez-Larsen A, Fernandez-Perez I, Principe A, Ley M, Rocamora R.

Seizure. 2019 Jul;69:258-264. Epub 2019 May 18

▶ **Coordinated representational reinstatement in the human hippocampus and lateral temporal cortex during episodic memory retrieval**

Pacheco Estefan D, Sánchez-Fibla M, Duff A, Principe A, Rocamora R, Zhang H, Axmacher N, Verschure PFMJ.

Nat Commun. 2019 May 21;10(1):2255

▶ **Inferring directed networks using a rank-based connectivity measure**

Leguia MC, Martínez CGB, Malvestio I, Campo AT, Rocamora R, Levnajić Z, Andrzejak RG.

Phys Rev E. 2019 Jan;99(1-1):012319

▶ **Prediction error connectivity: A new method for EEG state analysis**

Principe A, Ley M, Conesa G, Rocamora R.

Neuroimage. 2019 Mar;188:261-273. Epub 2018 Dec 1

RENOVACIÓ PARCIAL JUNTA DIRECTIVA SCN

El passat dijous dia 9 de maig, es van celebrar eleccions parcials a la Junta. Els membres sortints van ser el Dr. Miguel Ángel Rubio (Tresorer) i el Dr. Jordi Díaz Manera (vocal). Un cop rebudes les candidatures la junta 2018-2019 queda formada per:

PRESIDENT: JOAN MARTÍ-FÀBREGAS
VICEPRESIDENT: YAROSLAU COMPTA HIRNYJ
SECRETARI: ESTEVO SANTAMARINA PÉREZ
TRESORERA: ASUNCIÓN ÁVILA RIVERA
VOCAL: VIRGINIA CASADO RUIZ
VOCAL: CARLES GAIG VENTURA



RENOVACIÓ CÀRRECS GRUPS D'ESTUDI DE L'SCN

En les sessions dels diferents Grups de d'Estudi realitzades durant la XXIII Reunió Anual de l'SCN, s'han renovat els càrrecs, tal i com descriu la Normativa de Grups. Així doncs el Grups renovats queden de la següent manera:

Grup d'Estudi de Cefalees

Dr. Mariano Huerta, coordinador
Dr. Jordi Sanahuja, secretari

Grup d'Estudi d'Epilèpsia

Dra. Desiree Muriana, coordinadora
Dra. Ester Tió, secretària

Grup d'Estudi de Neuromuscular

Dr. Raúl Domínguez, coordinador
Dra. Alba Ramos, secretària

Grup d'Estudi de Residents

Dr. Edoardo Caronna, coordinador
Dra. Marta Olivé, secretària



Consorcio de Salut i Social de Catalunya

MALALTIES NEURODEGENERATIVES I GESTIÓ PÚBLICA DELS MEDICAMENTS INNOVADORS

El passat 10 de juliol va tenir lloc, al Consorci de Salut i Social de Catalunya, la segona sessió del nou cicle de debats 2019 de Gestió Pública dels Medicaments Innovadors que en aquesta ocasió tractava sobre les malalties neurodegeneratives. Aquesta iniciativa s'emmarca dins d'un cicle de 4 sessions: salut mental, malalties neurodegeneratives, antiinfecciosos i teràpies avançades. La Dra. Asunción Vila, membre de la Junta de l'SCN, va assistir-hi en representació.

Per centrar inicialment la sessió, es va fer una primera ponència, a càrrec de Maria Queralt Gorgas, cap del Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, sobre l'estat de situació, oportunitats, reptes de futur, i tractaments farmacològics de 3 malalties neurodegeneratives: demència d'Alzheimer, malaltia de Parkinson i esclerosi múltiple. En segon lloc, els laboratoris Roche i Merck van presentar les seves principals innovacions farmacològiques relacionades amb el tractament de les malalties neurodegeneratives. Per últim, es va fer el debat, moderat per Lluís Bohigas (economista de la salut) i per Antoni Gilabert (Director Àrea Farmàcia i del Medicament) amb la participació de diferents professionals de l'àmbit clínic i gestor: Asunción Ávila, representant a la Societat Catalana de Neurologia i especialista en malaltia de Parkinson; Mercè Boada, directora mèdica de la Fundació ACE; Jordi Camí, director general de la Fundació Pasqual Maragall; Maria Queralt Gorgas, cap del Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron; Albert Lladó, especialista en demències del servei de neurologia de l'Hospital Clínic de Barcelona; Ester Moral, especialista en esclerosi múltiple i cap del Servei de Neurologia de l'hospital Moisès Broggi; Jaume Sastre-Garriga, subdirector del Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat); i Antoni Vallano, coordinador Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut. Inicialment, cadascú del participants i centrant-se en el seu àmbit, va fer un resum sobre l'estat de la recerca, les expectatives de tractament, fites assolides als darrers anys en l'abordatge terapèutic, els resultats en salut i coordinació entre metges especialistes-primària. Després es va debatre sobre l'accés als nous medicaments relacionats amb les malalties neurodegeneratives, controvèrsies amb l'eficàcia dels fàrmacs actuals i la seva despesa farmacèutica, com optimitzar els resultats en salut, el paper de l'adherència als fàrmacs, i les estratègies i decisions a prendre de cara al futur per a la gestió d'aquestes malalties. Tot i que el debat va ser molt actiu, amb participació de ponents i públic, van quedar molts interrogants oberts per resoldre en el futur.

NOTÍCIES

MULLA'T PER L'EM

La Societat Catalana de Neurologia va participar en la convocatòria de la Fundació Esclerosi Múltiple Mulla't per l'Esclerosi Múltiple, celebrada el passat 14 de juliol. En representació va assistir la Dra. Virgínia Casado, vocal de la junta, que es va remullar en una de les 650 piscines que han participat aquest any.

El Mulla't per l'Esclerosi Múltiple es va celebrar per primera vegada el setembre de 1994 amb una participació de 67 piscines.

Aquesta malaltia afecta a la població jove, edat mitjana d'aparició al voltant dels 30 anys, és discapacitant i constitueix la primera causa -no traumàtica- de discapacitat neurològica en l'adult-jove.

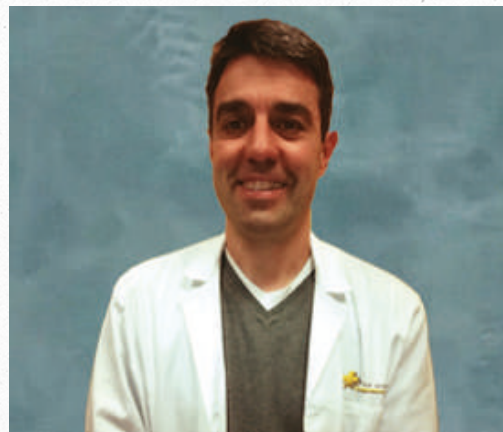
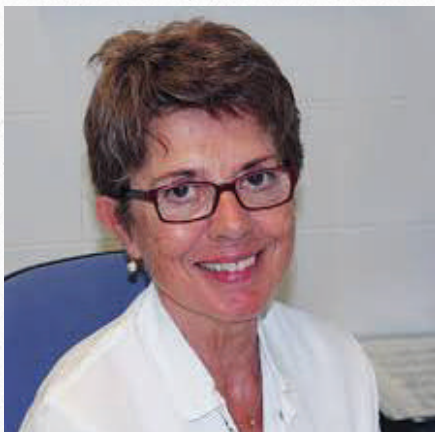
Tots el fons recaptats es destinen a lluitar contra aquesta malaltia neurodegenerativa.



NOU CAP DE SERVEI A L'HOSPITAL DE MATARÓ

El Dr. Ernest Palomerias i Soler, soci de la Societat Catalana de Neurologia, ha estat nomenat cap de Servei de Neurologia de l'Hospital de Mataró, en substitució de la Dra. Pilar Fossas i Felip que inicia la seva etapa jubilaçió després de 33 anys al servei, tot i que seguirà vinculada a l'Hospital i referent indiscutible de l'SCN.

Enhorabona pel càrrec Ernest!



L'ESPAI DEL RESIDENT

DISCUSSIÓ DEL CAS



Dr. Bernat Bertran Recasens

Resident de 4t any
Hospital del Mar
Barcelona

En el butlletí anterior es presentava el cas d'un home de 71 anys amb antecedent d'adenocarcinoma de pròstata (lliure de malaltia) que presenta clínica, subaguda, de tronc encefàlic i una RMN amb hiperintensitats en T2 i captació de contrast a nivell bulboprotuberancial (captació puntejada i sense efecte de massa) i medul·lar. El pacient presenta una molt bona resposta clínica i radiològica amb el tractament amb corticoides endovenosos.

Quin seria el principal diagnòstic diferencial tenint en compte la clínica i els resultats de les proves complementàries realitzades? Quins resultats esperaria trobar en l'anàlisi de LCR?

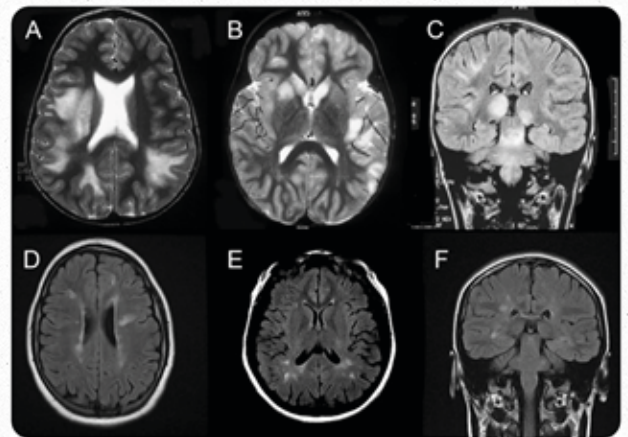
Tenint en compte la clínica de tronc encefàlic subaguda, la RMN cerebral i medul·lar, la proteïnorràquia i lleu pleocitosis en LCR, la negativitat per serologies i autoimmunitat (lues, virus de l'hepatitis i HIV, ANA, ENA, ANCA, Anti-NMO i anti-MOG), el diagnòstic diferencial podria incloure:

Inflamatori:

- **Encefalitis autoimmune/paraneoplàsica:** seropositiva o seronegativa. Caldria esperar als resultats dels anticossos onconeuronals o de superfície i crec que caldria completar l'estudi amb un TC toraco-abdomino-pèlvic.
- **Encefalitis de Bickerstaff:** cal pensar en aquesta entitat en cas d'una encefalitis de tronc. Això no obstant, aquesta malaltia autoimmune sol anar precedida d'un antecedent infecció, presentar dissociació albumino-citològica en LCR i clínicament, els pacients solen presentar alteració del nivell de consciència.
- **Vasculitis del sistema nerviós central:** primària o secundària (malalties reumatològiques, infeccions, neoplàsies): tot i la negativitat de l'autoimmunitat i les característiques de les lesions, no es pot descartar una vasculitis sense disposar d'un estudi angiogràfic i/o una biòpsia.
- **Esclerosi múltiple:** l'edat i la morfologia/localització de les lesions no és la típica per pensar en una esclerosi múltiple. Podria ajudar en el diagnòstic les bandes oligoclonals però també poden aparèixer en altres malalties inflamatòries.
- **Encefalomièlitis aguda disseminada:** és una malaltia més típica de l'edat pediàtrica, sol haver-hi un antecedent epidemiològic d'una infecció viral o vacunació, sol associar clínica sistèmica com febre, malestar general i alteracions del nivell de consciència.

i les lesions solen ser múltiples, asimètriques, poden presentar efecte de massa, clarament hiperintenses en T2, de localització supratentorial i només un 30% presenten captació de contrast (Figura 1) (1).

Figura 1: RMN cerebral d'un cas d'ADÈM (A-C) i un cas d'EM (D-F)



A-B: T2-WI: lesions difuses, bilaterals, multifocals a nivell de substància blanca/grisa, ganglis basals
C: FLAIR: afectació talàmica
D-E: FLAIR: lesions de forma ovoide, més ben definides i de predomini periventricular
F: FLAIR: no afecta ganglis basals

- **Neuromielitis òptica o malalties de l'espectre:** negativitat per anti-NMO i anti-MOG.
- **Neuro-Behçet:** esperariem trobar clínica sistèmica (úlceres, uveïtis, patergia) i positivitat per autoimmunitat.
- **Neurosarcoidosis:** caldria demanar nivells d'ECA, nivells del receptor soluble d'IL-2 i un TC de tòrax.
- **Síndrome de Sjögren, Lupus eritematós sistèmic:** esperariem trobar positivitat per autoimmunitat i/o clínica sistèmica (artritis, afectació cutània, queratoconjuntivitis, xerostomia).

Neoplàsia: en termes generals, caldria sospitar un procés neoproliferatiu en cas de presència de símptomes B, en cas de presència d'efecte de massa en la RMN, de marcada pleocitosis (>100/ul), positivitat de l'anàlisi citològic i/o el de la citometria de LCR i en cas de mala resposta a corticoides.

- Histiocitosis del SNC.
- Limfoma del SNC.
- Glioma.

L'ESPAI DEL RESIDENT

Granulomatosis limfomatoide.

Infeccions cròniques com tuberculosi, neurosífilis, malaltia de Whipple. No hi ha antecedent epidemiològic, no hi ha clínica sistèmica, i les serologies són negatives. Això no obstant, caldria esperar els cultius i PCR per bacteris i virus, per descartar-ho al 100%.

Així doncs, la principal sospita és que es tracti d'una síndrome CLIPPERS probable (Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) descrit, al 2010, per Pittock i els seus col·laboradors (2,3,4):

A favor:

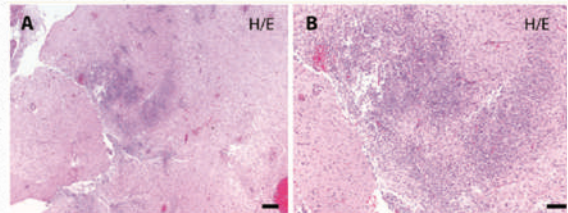
1. Clínica de tronc encefàlic d'inici subagut, juntament amb mielopatia.
2. Absència d'afectació del sistema nerviós perifèric.
3. Imatges, per RMN, característiques:
 - a. Lleu hiperintensitat en T2 a nivell de tronc i medulla així com captació de contrast de forma puntejada i curvilínia ("salt-and-pepper like appearance").
 - b. Absència de restricció a la difusió.
 - c. Absència d'efecte de massa.
4. Estudi d'autoimmunitat i serologies negatiu.
5. Proteinorràquia i lleu pleocitosis.
6. Resposta clínica i radiològica amb corticoteràpia endovenosa.

Proves que faltarien:

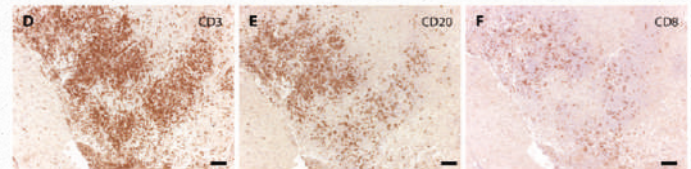
1. Resultat negatiu de l'anàlisi citològic i citometria de flux de LCR.
2. Absència de bandes oligoclonals en LCR i sèrum: tot i que en una revisió recent de Brain 2017 es va objectivar que 1/16 pacients amb CLIPPERS presentava bandes oligoclonals (2).
3. Negativitat per anticossos onconeuronals i de superfície en LCR i sèrum (en funció de l'anticòs).
4. Realitzaria un estudi angiogràfic (angio-RMN) per descartar (no del tot, certament) una vasculitis.
5. Estudi sistèmic (neoplàsia o malaltia autoimmune): crec que caldria demanar un TC toraco-abdomino-pèlvic.
6. Seguiment a llarg termini per tal que no aparegui clínica sistèmica, quadre constitucional, limfadenopaties.

Quines altres dades ajudarien a arribar a un diagnòstic? Sol·licitaria alguna altra prova complementària?

Pel diagnòstic definitiu de Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS), s'hauria de realitzar una biòpsia cerebral on esperàriem trobar infiltrat de limfòcits (predomini de limfòcits T CD4), predominantment, a nivell perivascular i, en menor mesura, al parènquima sense pèrdua de mielina.



(A) Biòpsia pontina d'un pacient amb CLIPPERS on s'observa infiltració inflammatòria (2).
(B) Les lesions actives mostren inflamació limfocítica de predomini perivascular (1).



Immuno-histoquímica (2):
D: CD3+: limfòcits T E: CD20+: menor presència de limfòcits B F: CD8+: molt poca presència de limfòcits CD3+ CD8+ (predomini de CD4+).

Com que el quadre clínic és altament suggestiu de síndrome de CLIPPERS (clínica, proves complementàries i resposta a tractament) crec que no caldria realitzar una biòpsia però sí que acabaria de completar l'estudi sol·licitant: una angio-RMN, nivells, en sèrum, d'ECA i del receptor soluble d'IL-2 i un TC toraco-abdomino-pèlvic. Si aquestes proves no mostressin cap alteració, orientaria el cas com SÍNDROME DE CLIPPERS PROBABLE i faria un seguiment estret a consultes externes per tal d'estar atent a la presència de símptomes sistèmics (símptomes B, síndrome constitucional, símptomes de connectivopaties) i/o recaigudes. En cas que el pacient presentés una recaiguda, una vegada retirats els corticoides, plantejaria tractament immunosupressor.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Daniela Pohl, Gulay Alper, Keith Van Haren, Andrew J. Kornberg, Claudia F. Lucchinetti, Silvia Tenenbaum, Anita L. Belman Neurology Aug 2016, 87 (9 Supplement 2) S38-S45.
- (2) Tobin WO; Guo Y; Krecke KN; Parisi JE. et al Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). BRAI 2017; 140: 2415-2425.
- (3) Dudsek A; Rimmele F; Tesar S. et al. CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. Review of an increasingly recognized entity within the spectrum of inflammatory central nervous system disorders. The Journal of Translational Immunology. 2013. 175: 385-396.
- (4) Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). Brain 2010; 133: 2626-34.

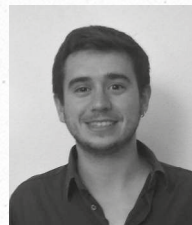
L'ESPAI DEL RESIDENT

RESOLUCIÓ DEL CAS



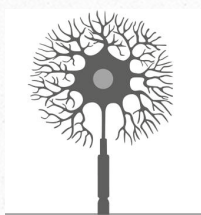
Dra. Diana Ariton

Resident de 2n any
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona



Dr. Arnau Llauredó

Resident de 3r any
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona



Dra. Sofia Lallana

Resident de 2n any
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona

En l'anterior butlletí es va presentar el cas d'un home de 71 que va consultar al nostre centre per un quadre de parèsia facial brusca i disàrtria, així com inestabilitat de la marxa i debilitat en membres inferiors d'un mes d'evolució. A l'exploració física destacava, a més de la clínica anteriorment esmentada, hiperreflèxia en membres superiors i disminució de la sensibilitat protopàtica i propioceptiva. Com exploracions complementàries es van realitzar TC cranial simple i EcoDoppler TSA/DTC sense alteracions; analítica amb serologies i autoimmunitat negatius; estudi LCR amb hiperproteïnorràquia i pleocitosis, restant en un primer moment pendents cultius i serologia; RMN amb signes suggestius d'encefalitis de tronc cerebral i mielitis transversa longitudinalment extensa de les característiques descrites (després de l'administració de contrast s'identifica un realç puntiforme a nivell bulbo-protuberancial). Es va iniciar tractament empíric amb Aciclovir i Ampicilina per cobrir VHS i Listeria, amb empitjorament clínic en els dies següents, de manera que davant la sospita de possible etiologia inflamatòria, es va administrar corticoteràpia endovenosa (MP 1 gram durant 5 dies), amb marcada millora clínica i radiològica posterior.

Davant d'un pacient amb les característiques clíniques descrites, i RM que mostra lesions en protuberància amb realç puntiforme després de l'administració de contrast i la resposta favorable al tractament amb corticoides, juntament amb la resta d'estudis normals, s'ha de tenir en compte com a entitat causant del quadre la síndrome de CLIPPERS (Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids).

La síndrome de CLIPPERS és una entitat poc freqüent, des que Pittock et al (1) la descrivissin per primera vegada l'any 2010, s'han reportat menys de cent casos a tot el món. Es tracta d'una encefalomièlitis amb preferència pel tronc cerebral, amb afectació clínica i radiològica predominant en el pont i el cerebel. Així doncs les característiques clíniques més habituals són l'atàxia de la marxa, la diplopia, la disàrtria i parèsia/hipoestèsia facial

acompanyada de troballes addicionals com mielopatia i alteracions cognitives (2). Els símptomes solen evolucionar en setmanes o mesos. Els pacients afectats per aquesta malaltia es troben de mitjana entre la quarta i cinquena dècada de la vida, amb un discret predomini en homes.

La ressonància magnètica és fonamental per al diagnòstic, ja que la presentació radiològica és tan típica que representa un dels criteris del diagnòstic. És característic el realç puntiforme després de l'administració de gadolini (1,3). La localització més freqüent és la protuberància i el cerebel amb extensió variable cap a la medulla, ganglis de la base i cos callós, amb un gradient de captació de les lesions cada vegada menor d'acord s'allunyen del pont. La majoria són lesions d'entre 1 i 3 mm, encara que s'han trobat de fins a 9 mm i inicialment es poden trobar distribuïdes de forma asimètrica (4).

Així doncs, les troballes clínico-radiològiques ens donaran un diagnòstic probable de síndrome de CLIPPERS, sent prioritari descartar altres quadres que puguin cursar inicialment de forma similar (taula 1) (5).

Taula 1: Principals diagnòstics diferencials de la síndrome de CLIPPERS

INFLAMATÒRIES	Encefalitis autoimmunes
	Encefalitis de Bickerstaff
	Vasculitis primària de l'SNC
	Vasculitis sistèmica amb afectació de l'SNC
	Vasculitis de l'SNC secundària a malaltia sistèmica del teixit connectiu
INFECCIOSES	Malalties desmielinitzants de l'SNC (EM, EMAD, NMOSD)
	Neuro-Behçet, neurosarcoïdosis, síndrome de Sjögren amb afectació de l'SNC, LES amb afectació de l'SNC
	Infeccions primàries de l'SNC

L'ESPAI DEL RESIDENT

NEOPLÀSIQUES	Histiocitosis de l'SNC, inclosa la histiocitosis de cèl·lules de Langerhans i la malaltia d'Erdheim-Chester
	Limfoma de l'SNC
	Glioma
	Granulomatosis limfomatoide
	Histiocitosis maligna amb afectació de l'SNC
PARANEOPLÀSIQUES	Encefalitis paraneoplàsiques amb afectació del tronc cerebral

Per completar el diagnòstic etiològic serà necessari l'estudi del líquid cefalorraquidi (trobarem una lleu-moderada proteïnorràquia i lleu pleocitosis de predomini limfocític), anàlisis d'autoimmunitat i infeccions de l'SNC negatives, proves d'extensió que descartin neoplàsies subjacents (TC / PET-TC) i finalment, en el cas que hi hagi dubtes diagnòstics, la biòpsia de l'SNC. Les troballes anatomopatològiques tendiran a ser inespecífiques, s'observarà un infiltrat difús de limfòcits T (CD4> CD8), perivascular, sense les característiques destructives d'una vasculitis, sent la biòpsia de principal utilitat a l'hora de descartar altres patologies.

Actualment no es disposa d'uns criteris diagnòstics establerts per la síndrome de CLIPPERS. Recentment s'han proposat uns criteris en base a la clínica, les troballes en RM i l'anatomia patològica que pretenen ajudar a discernir millor un diagnòstic definitiu o probable (taula 2) (6).

Taula 2: Criteris diagnòstics proposats per la síndrome de CLIPPERS

1. Clínica
a. Disfunció ponto-cerebelosa subaguda, amb o sense altres símptomes de l'SNC, com ara disfunció cognitiva i mielopatia.
b. Símptomes de l'SNC amb bona resposta a corticoteràpia.
c. Absència d'afectació del sistema nerviós perifèric.
d. Absència d'una altra causa explicable per al quadre clínic.
2. Resonància Magnètica
a. Nòduls homogenis de gadolini sense realç en anell ni efecte massa d'afectació predominant en pont i cerebel, amb diàmetre <3 mm.

b. Marcada millora del realç anormal amb gadolini després de la corticoteràpia.

c. Anormalitat del senyal en T2 de manera homogènia que no excedeix significativament l'àrea de realç post gadolini.

d. Lesions de la mèdulla espinal amb realç amb gadolini i T2 similar a les lesions prèviament descrites.

3. Neuropatologia

a. Inflamació limfocítica abundant amb predomini perivascular i infiltració difusa parenquimatosos; pot afectar tant a la substància blanca com a la substància grisa.

b. Infiltrat predominant de limfòcits T (CD4> CD8) amb variabilitat del component macrofàgic.

c. Absència de pèrdua de mielina o pèrdua focal de mielina secundària.

d. Absència d'una altra causa explicable per a la presentació patològica.

Clippers definitiu: pacient que compleix tots els criteris clínics, radiològics i neuropatològics.

Clippers probable: pacient que compleix tots els criteris clínics i radiològics sense neuropatologia disponible.

Pel que fa al tractament es caracteritza per una excel·lent resposta a la corticoteràpia, sent la pràctica clínica habitual l'administració d'1 gram de metilprednisolona intravenosa durant 5 dies seguida de tractament amb prednisona 1 mg/kg per via oral. No existeix consens sobre una pauta de tractament a llarg termini; donada la tendència dels pacients a presentar recurrència clínico-radiològiques amb el descens o la retirada de la corticoteràpia la tendència actual és a utilitzar tractaments immunosupressors estalviadors de corticoides, com ara azatioprina, metotrexat, ciclofosfamida o rituximab, almenys durant un període de 12 mesos (7).

En resum, la síndrome de CLIPPERS es tracta d'una patologia infreqüent, encara que probablement infradiagnosticada, en la qual haurem de pensar quan ens trobem davant d'un pacient que compleixi els criteris clínics i radiològics descrits. Això no obstant, el diagnòstic requereix l'exclusió d'altres patologies que puguin tenir una presentació clínica similar on haurem de plantejar la necessitat d'una eventual biòpsia cerebral.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, Giannini C, Van den Anele J, De Herdt V, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain* 2010; 133: 2626-34.
- (2) Taieb G, Duflos C, Renard D, Audoin B, Kaphan E, Pelletier J, et al. Long-term outcomes of CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) in a consecutive series of 12 patients. *Arch Neurol*. 2012;69(7):847-55.
- (3) Kastrup O, van de Nes J, Gasser T, Keyvani K. Three cases of CLIPPERS: a serial clinical, laboratory and MRI follow-up study. *J Neurol*. 2011;258(12):2140-6.

L'ESPAI DEL RESIDENT

BIBLIOGRAFIA

- (4) Pesaresi I, Sabato M, Desideri I, Puglioli M, Moretti P, et. Al. 3.0 T MR investigation of CLIPPERS: Role of susceptibility weighed and perfusión weighted imaging. *Magnetic Resonance Imaging Elsevier* 2013; 31: 1640-1642.
- (5) Dudesek A et al. CLIPPERS: Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. Review of an increasingly recognized entity within the spectrum of inflammatory central nervous system disorders. *Clinical and Experimental Immunology*. 2014 vol: 175 (3) pp: 385-396.
- (6) Tobin W, Guo Y, Krecke K, Parisi J, Lucchinetti C, Pittock S, Mandrekar J, Dubey D, Debruyne J, Keegan B. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain* 2017 vol: 140 (9) pp: 2415-2425.
- (7) Cabilondo I, Saiz A, Graus F, Villoslada P. Response to immuno therapy in CLIPPERS syndrome. *J Neurol*. 2011;258(11):2090-2.

EL RACÓ LITERARI



Dr. Adrià Arboix

Editor Adjunt
Servei de Neurologia
Hospital Sagrat Cor
Barcelona

D. Sam Abrams (Beckley, Virginia Occidental, 1952), poeta, assagista, traductor i crític literari estatunidenc, acaba de publicar la primera antologia general del haiku modern i contemporani català des de l'any 1906 al 2018 (*Llum a les golfes. Una antologia del haiku modern i contemporani català*. Viena edicions. Barcelona, 2018).

L'antòleg anglo-català recull en aquesta obra un total de 1.596 haikus de 96 autors dels països catalans amb l'objectiu d'engrandir la nostra tradició poètica. El llibre gaudeix del suport de l'Institut de Cultura d'Olot, que durant setze anys ha convocat el premi anual d'haikus en línia.

El haiku és una de les formes de poesia tradicional japonesa més esteses. Es tracta d'una composició breu de llenguatge planer i directe que consta de tres versos de 4-6-4 síl·labes i que sol acabar en paraula plana; si l'última síl·laba és àtona, els versos han de ser de 5-7-5 síl·labes. El haiku s'inspira en l'observació de l'entorn i de la natura, i té com a objectiu principal captar un instant màgic que ocasioni una sensació o un sentiment. El haiku sol caracteritzar-se per un predomini dels substantius; l'ús de pocs adjectius, i l'ús del verb en present.

Us en presentem un petit tast per anar fent boca.

Pupil·la d'un nen

*En la nina d'un nen
He vist amigues visions, profunditats
misterioses, felicitats llunyanes.*

*Leprosa Europa,
vés amagant les nafres
a la llum pública!*

Jaume Creus
(Barcelona, 1950)

Francesc Manunta
(Alguer, 1928-1995)

*Els fils elèctrics
empresonen la lluna:
un pentagrama.*

*La posta és lenta;
li pesa endur-se un dia
ple de desitjos.*

Miquel de Palol
(Barcelona, 1953)

Joana Raspall
(Barcelona, 1913-Sant Feliu de Llobregat 2013)

*De dins l'aparador
em miren, sense enveja,
tres maniquins.*

*Si tinc per aire
la llum del teu somriure
no me'l neguessis.*

J. (osep) N. (avarro) Santaaulàlia
(Banyoles, 1955)

Jordi Sarsanedas
(Barcelona, 1924-2006)

*llavis
beuen
llavis*

*La pau, pregonen,
l amb la boca petita
criden la guerra.*

Ramon Dachs
(Barcelona, 1959)

Miquel Martí i Pol
(Roda de Ter, 1929 - Vic, 2003)

*Alcem senyeres
que romandran invictes.
Som un sol poble.*

*La pena em nega.
No sóc més que una llàgrima
d'uns ulls que ploren.*

Jaume Huch
(Berga, 1961)

Carles Camps Mundó
(Cervelló, 1948)

*L'argila roja
llepa els peus de les noies
que van descalces.*

Francesc Josep Vélez
(Barcelona, 1961)

EL RACÓ LITERARI

*Deixa de refugiar-te
en els licors de la melanconia
exposa't a l'aire tallant del matí.*

Ramon Farrés
(Manlleu, 1962)

*Al capdavant,
heus ací què és el temps:
un impostor.*

Isidre Martínez Marzo
(València, 1964)

*Feliç d'aquell
que sap perserverar
fins a la fi.*

Isidre Martínez Marzo
(València, 1964)

*Banderes lliures
ondegan al migdia
són orenetes.*

Manel Gibert
(Reus, 1966)

*Mai no descansa
l'heura que escanya l'arbre.
Quietud falsa.*

Jordi Valls
(Barcelona, 1970)

*si vols veure les runes
només has de deixar
que passi el temps.*

Pau Gener
(Sant Celoni, 1977)

*Tot el que sóc
gravita al teu voltant,
Literatura.*

Ponç Pons
(Alaior, 1956)

HISTÒRIES DE LA HISTÒRIA DE LA NEUROLOGIA CATALANA

Les arrels de la neurologia catalana: Marc Bertran Pastor, Jeroni Faraudo Condeminas

L'especialització en Medicina es desenvolupa a partir de la segona meitat del segle XIX (1860es). La neurologia va consolidar-se com a especialitat mèdica no només partint del que avui en dia coneixem com a malalties neurològiques pròpiament, sinó també bebent de l'atenció a la malaltia mental, que posteriorment va donar lloc a l'especialitat de la psiquiatria, i fonamentà les seves arrels en els anatomistes (Thomas Willis fou el primer a usar el terme "neurologia") i fisiòlegs (com Bichat, François Magendie, Claude Bernard, Charles Bell, Charles Scott Sherrington, Hughlings Jackson).

A Catalunya, ben connectada a la influència de la resta d'Europa i Amèrica, també ha seguit aquest curs. L'explícit interès per les malalties i trastorns del sistema "nerviós" ve d'antic a Catalunya. El 1848 l'epilèptic Joan Casagemas publica *El Libro de los Nerviosos. O sea instrucción general, curativa e higiènica, para la epilepsia, jaquecas, simples dolores nerviosos de cabeza etc. y demás indisposiciones de tal clase, no mediando lesión orgánica: incluso la melancolía y esa especie de tedio que varios llaman eclipsis, las monomanías, así que las manías generales con lúcidos intervalos* (Barcelona: Impr. de Antonio Albert, 1848), com a recull d'instruccions morals i higièniques. Un any després, el 1849, l'il·lustre frenòleg català, Marià Cubí i Soler (1801-1875) en tornant dels Estats Units on entrà en contacte amb la frenologia americana, publica *Elementos de frenología, fisonomía i magnetismo humano, en completa armonía con la espiritualidad, libertad e inmortalidad del alma* (Barcelona: Impr. Hispana, 1849), i dicta un curs de frenologia a la Casa de Convalescència de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (si bé la frenologia no es fonamenta en una metodologia científica, cal reconèixer-li el mèrit de despertar l'interès per l'estudi del cervell i la seva relació amb el comportament humà).

Els primers pilars de la neurologia a casa nostra provenen de la medicina interna general, amb l'impuls dels Drs. Bartomeu Robert Yarzabal i Eduard Bertran Rubio, que fou el primer a reconèixer-se com a neuròleg i electroterapeuta, i de la psiquiatria amb Joan Giné i Partagàs, i el seu deixeble Artur Galceran i Granés i Joan Armangué Tusset. La neurologia clínica catalana es forja definitivament arran de l'establiment del Dispensari de Neurologia i electroteràpia de l'Hospital de la Santa Creu de Barcelona

i General de Catalunya, del Dr. Lluís Barraquer Roviralta, el 1882. Destaca la presència també aquells anys a l'Hospital de la Santa Creu del Dr. Santiago Ramon y Cajal que obté la càtedra d'Histologia de Barcelona el 1887. El 1911, encara juntament amb la psiquiatria, es constitueix la primera Societat de Psiquiatria i Neurologia de Barcelona, presidida pel psiquiatre gironí Artur Galceran i Granés, que el 1934 esdevindrà Societat Catalana de Psiquiatria i Neurologia (presidida per Belarmino Rodríguez Arias), el 1968 Asociación de Ciencias Neurológicas (Lluís Barraquer i Bordas) i el 1973 Societat Catalana de Neurologia (Agustí Codina i Puiggròs). El 1934 es reconeix i s'estableix la primera càtedra de neurologia a la Universitat Autònoma de Barcelona que obté el Dr. Belarmino Rodríguez Arias.

He ressaltat en escrits anteriors d'aquest Butlletí els pilars i fonaments de la neurologia catalana, que la Societat Catalana de Neurologia honora donant nom als seus Premis, i les seves escoles. El present escrit vol fer notar que la neurologia catalana, seguint l'estela de l'europea i americana, també té arrels en fisiòlegs i anatomistes nostrats.

El primer neuròleg català, n'Eduard Bertran Rubio és fill del tarragoní Marc Bertran Pastor (Tarragona, 1804 - Barcelona, 1863), que estudià inicialment Filosofia i Humanitats a Tarragona, i posteriorment Medicina a Saragossa. Marc Bertran i Pastor obtingué el grau de doctor en Medicina el 1828, i va impartir classes de Física i Química a la Universitat de Saragossa on fou catedràtic d'Institucions Mèdiques el 1833, i el 1842 catedràtic d'Obstetrícia i Clínica de Parts del Col·legi de Pràctics de Saragossa, institució de la qual en fou director fins que va passar a la Universitat de València en obtenir la càtedra d'Obstetrícia i Malalties dels Nens. El 1852 va guanyar la càtedra de Fisiologia de la Universitat de Barcelona. Destaca la publicació el 1857 de *Rudimentos de fisiología* (Imp. y Lib. Politécnica de Tomás Gorchs Barcelona) per als seus estudiants d'aquesta ciència. Fou membre de la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona, de la que en va arribar a ser president, i de diverses institucions mèdiques de Saragossa. Es tracta doncs d'un clínic experimentat amb una sòlida formació en fisiologia que sens dubte devia influir en el seu fill, i primer neuròleg, Eduard Bertran Rubio i el seu particular interès en l'acció fisiològica de l'electricitat en l'organisme.

HISTÒRIES DE LA HISTÒRIA DE LA NEUROLOGIA CATALANA

Jerònim Faraudo Condeminas (Barcelona, 8 de juny de 1823 - Barcelona, 2 de maig de 1886) cursà el Batxillerat i es llicencià, a l'aleshores recent Facultat de Medicina i Cirurgia de la ciutat de Barcelona, el 23 de juliol de 1847. El 1851 va guanyar un renyit concurs per a Professor d'Anatomia aplicada a les Belles Arts de l'Escola de Belles Arts de Barcelona. Fou escollit acadèmic de número per la secció d'Escultura el 1857, i el 1874 en fou nomenat catedràtic. Destacà com a col·leccionista de gravats, de qualitat excepcional, part de la seva col·lecció fou adquirida per la Diputació de Barcelona. Des del 1878 fou membre de l'Associació Artística Arqueològica de Barcelona, on presentà la seva col·lecció de gravats. Exercí el seu magisteri amb una orientació naturalista i amb vocació internacional que aplicava a les seves classes. Una de les seves atribucions quan accedí al càrrec de professor d'anatomia artística era la de dur a terme estudis de cadàver, que s'havien de fer a la Universitat. Faraudo considerava la bellesa artística era l'expressió de la veritat, una veritat que existia a la natura. Per a Faraudo natura i veritat, eren termes gairebé sinònims.

A més de la seva dedicació a l'Escola de Belles Arts de Barcelona, Jeroni Faraudo mantingué la seva carrera com a metge i cirurgià, i es doctorà el 1869 amb la tesi *Valor de la experiència en Medicina*. Estigué vinculat a diversos organismes oficials sanitaris i mèdics. Fou vocal a la Junta Municipal de Sanitat i, acadèmic de la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona des de 1844, exercí els càrrecs de secretari de govern (1851-1852), secretari de correspondències estrangeres (1854-1866), bibliotecari i arxiver (1867-1868) i vicepresident (1875-1878 i 1883-1886). La seva memòria d'ingrés portava per títol *Los sistemas penitenciarios en sus relaciones con la higiene*, desenvolupant la medicina higienista i ambientalista en voga a l'època.

El 1851, Jeroni Faraudo publicà el primer volum de la seva obra més ambiciosa, *Estudios de Historia Natural del hombre aplicados á la pintura y escultura, ó sea lecciones de anatomía y fisiología artísticas dadas en la Academia de bellas Artes de Barcelona por el catedrático de la asignatura D. Gerónimo Faraudo y Condeminas, Profesor de medicina y cirugía, socio de número y actual secretario de gobierno de la Academia médico-quirúrgica de la misma ciudad, etc. Acompañados de algunos grabados. Para demostracion de los objetos mas necesarios, ejecutados por dos aventajados alumnos de la misma escuela*, Academia Provincial de Bellas Artes de Barcelona, Barcelona, Imprenta de Pons y Cia, 1851. Tractat teòric sobre l'anatomia aplicada a les arts, que resultava un manual per a la seva assignatura, i seguia l'estructura i seccions del programa de classes. Un primer bloc contenia l'estudi de les formes externes de l'home en estat de quietud, el segon l'estudi de l'home en estat d'acció, en moviment; i el tercer s'ocupava d'ensenyar com els actes intel·lectuals i afectius es manifestaven en el cos humà, -la fisiognomia- aprofundint en la visualització exterior de temperaments, constitucions, races, climes. També publicà diverses memòries i opuscles no relacionats amb la docència artística, entre els quals destaquen:

- *Sucinta exposición de cuatro enfermedades nerviosas* (1850),
- *Dos reflexiones con motivo de la muerte del Dr. Don Ignacio Porta y Farguell* (1854),
- *Apuntes acerca de la influencia que tiene el espíritu de la época sobre los sentimientos del individuo en sus relaciones con la salud* (1860),
- *Brevísima reseña de un caso de absceso del cerebro con destruccion del globo del ojo* (1865)
- *Observaciones acerca de la forma física del hombre considerada como medio representativo de la belleza ideal ó artística del mismo*, discurs llegit a l'Acadèmia en sessió pública (1863).

Així com diverses col·laboracions al rotatiu acadèmic *El compilador médico*.

Josep M Calbet va publicar el 2016 un text inèdit de Jeroni Faraudo que es podria considerar com una de les primeres aportacions a la Neurologia catalana: *La inervación de los órganos del cuerpo humano está confiada exclusivamente al sistema de los nervios grandes simpáticos*. Treball sobre l'anatomia, fisiologia, experimentació i patologia sobre els *Nervios cerebro-espinales, raquidianos, Vago i grandes simpáticos*. En el que conclou:

He manifestado que el sistema nervioso cerebro-espinal es por su estructura anatómica distinto del gran simpático, he deducido de aquí por consecuencia fisiológica legítima que las funciones que los dos aparatos nerviosos desempeñan han de ser diferentes, he aducido alguna observación patológica en confirmación de aquellas doctrinas, y he determinado cual era la función que el aparato ganglionar desempeña, con lo que se puede colegir claramente que el sistema por el cual se explica en la actualidad la inervación es incompatible con los principios de la Ciencia Médica, y que siendo los nervios cerebro-espinales los que dan la sensibilidad y movilidad a los órganos el gran simpático es el único que les da la inervación.

Esta es S.S. mi opinión que he manifestado tal cual la tengo concebida.

Jerónimo Faraudo y Condeminas

HISTÒRIES DE LA HISTÒRIA DE LA NEUROLOGIA CATALANA

BIBLIOGRAFIA

- (1) de Fàbregues, Oriol. Els pilars de la neurologia catalana: Eduard Bertran Rubio. Neurologia Catalana, butlletí de la Societat Catalana de Neurologia 2018; 36: 56-58.
- (2) Rodríguez Samaniego, Cristina. L'Anatomia artística a l'Escola de Belles Arts de Barcelona. Els casos de Jeroni Faraudo (1823-1886) i de Tiberio Ávila (1843-1932). RACBASJ. Butlletí XXVI, 2012.
- (3) Calbet i Camarasa, Josep M. Textos antics: un text de jeroni faraudo (1823-1886). una aportació a la neurologia. Gimbernat, 2016; 66: 79-88.

Dr. Oriol de Fàbregues

Neuròleg
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona
Subdirector del Museo-Archivo
Historico SEN



EL CATALÀ NEUROLÒGIC ÉS FÀCIL



Sra. M. Antònia Julià Berruezo

Àrea de Projectes Terminològics
Centre de Terminologia Termcat
Barcelona

Un corrector ortogràfic per al llenguatge mèdic en català

Recentment s'ha presentat en públic una nova eina informàtica per a la verificació ortogràfica de textos mèdics en català, creada pel Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Aquesta iniciativa ha tingut una llarga gestació i el resultat final s'emmarca en el context de cooperació del Departament amb diverses institucions, amb la finalitat de potenciar l'ús de la terminologia catalana de ciències de la salut: l'Institut d'Estudis Catalans, el Centre de Terminologia TERM CAT, Enciclopèdia Catalana i l'Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i Balears.

El corrector ortogràfic consisteix en un arxiu amb més de 110.000 entrades, flexionades morfològicament, constituït per termes mèdics en llengua catalana. Conté la terminologia de la *Classificació internacional de malalties* (CIM-10-MC), del *Diccionari enciclopèdic de medicina* (concretament, del DEMCAT, la versió més actualitzada en curs de treball) i d'altres diccionaris del TERM CAT de l'àmbit de les ciències de la salut. També inclou neologismes biomèdics validats pel Consell Supervisor del TERM CAT, sigles, epònims i paraules que s'han revisat d'acord amb la normativa ortogràfica aprovada per l'Institut d'Estudis Catalans el 2016.

Es tracta, en tots els casos, de termes que els correctors ortogràfics incorporats en els editors de textos no tenen integrats i que, per tant, no poden reconèixer com a vàlids, amb la qual cosa no en permeten la verificació ortogràfica. Per exemple, el nou corrector validarà com a formes correctes *aracnoidal*, *arrítmia*, *cefalorraquidi*, *estadificar* o *sobreinfecció*, que ara mateix no es resolten adequadament en els verificadors ortogràfics en ús.

Aquesta eina, que es preveu actualitzar anualment, s'ofereix com a diccionari complementari per al programa Microsoft Office. Igualment, a través del portal de dades obertes de la Generalitat, el fitxer amb tota la terminologia estarà disponible perquè en puguin fer ús els desenvolupadors d'aplicacions tecnològiques sanitàries i lingüístiques.

A més a més, gràcies a la col·laboració de Softcatalà, el diccionari de termes mèdics també s'ha incorporat a l'eina LanguageTool perquè es pugui utilitzar en el seu corrector ortogràfic i gramatical en línia i també en programari lliure com a extensió de LibreOffice/OpenOffice, Firefox, Chrome,

MS Word (Windows), Google Documents o com a corrector de sistema a Android.

El nou recurs s'ha concebut sobretot com una ajuda per als professionals sanitaris –per això properament s'incorporarà a les aplicacions utilitzades en el sistema sanitari públic–, però també serà d'utilitat per a divulgadors i periodistes científics, així com traductors i correctors de textos especialitzats de les ciències de la salut.

Podeu descarregar el corrector en aquests enllaços:

1. <http://salutweb.gencat.cat/ca/actualitat/noticies/nota-premsa?id=355882>
2. <https://www.softcatala.org/noticies/softcatala-collabora-amb-el-departament-de-salut-per-a-difondre-terminologia-medica/>

Com ja sabeu, la nostra voluntat és resoldre els vostres dubtes terminològics relacionats amb termes de la neurologia o d'altres àmbits afins de les ciències de la salut. Qualsevol comentari o pregunta que ens vulgueu fer arribar serà benvingut (informacio@termcat.cat).



Societat Catalana de Neurologia

FUNDACIÓ SCN

C. Calvet, 30 - 08021 Barcelona
Telèfon: 93 201 75-71 | scn@suportserveis.com
www.scneurologia.cat