

la **N**
italiana

NEUROLOGIA

ANNO XX ~ NUMERO 1.2024

Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con **Sin**

DEMENZA FRONTOTEMPORALE

Una patologia dal forte impatto
sanitario e sociale

RELAZIONE MEDICO-PAZIENTE

L'importanza della comunicazione
della diagnosi in Neurologia

HERPES ZOSTER

La SIN in prima linea per sensibilizzare
sui rischi dell'infezione

medico
e paziente

Costruisci il PRESENTE

KYMAX[®], per la normale funzione del sistema nervoso*

KYMAX[®] rappresenta un significativo passo avanti nella ricerca e sviluppo di soluzioni innovative per la Classe Medica. Grazie alla presenza di composti attivi specificamente selezionati, KYMAX[®], può contribuire a favorire il normale tono dell'umore (con estratto secco di zafferano), e la funzione cerebrale (con DHA Origins[®]) e l'equilibrio della flora intestinale (con L.Rhamnosus LR-06 e inulina).

KYMAX[®] è la risposta concreta di chi sceglie di prendersi cura di sé, oggi.

* con vitamine del gruppo B

kolinpharma.com

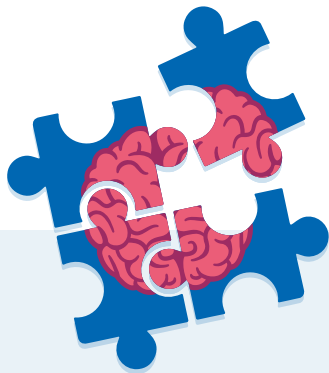


Assumere contemporaneamente le bustine A e B



KOLINPHARMA[®]

LEADER TO HEALTH



1.2024

CONTENUTI

DEMENZA FRONTOTEMPORALE

5 Una malattia più rara dell'Alzheimer, ma altrettanto grave

La demenza frontotemporale è una malattia neurodegenerativa eterogenea e complessa, con diversi fenotipi clinici e cause patologiche. Per la drammaticità del quadro clinico che coinvolge non solo il paziente ma anche la famiglia, la patologia è meritevole di ogni attenzione

Vincenzo Silani

8 LA DIAGNOSI CLINICA

Stefano Cappa

14 ASPETTI GENETICI E BIOMARCATORI DI MALATTIA

Federico Verde, Nicola Ticozzi, Vincenzo Silani

20 NEUROIMAGING DIAGNOSTICO

Federica Agosta, Massimo Filippi

26 TERAPIA SINTOMATICA E PROSPETTIVE FUTURE

Francesca Buccellato, Marianna D'Anca,
Andrea Arighi, Daniela Galimberti

32 ASSOCIAZIONE ITALIANA MALATTIA FRONTOTEMPORALE

Una realtà al fianco di caregiver e malati

Silvana Morson, Laura Invernizzi

la **N**EUROLOGIA italiana

ANNO XX - NUMERO 1.2024

Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con **Sin**

DEMENZA FRONTOTEMPORALE

Una patologia dal forte impatto
sanitario e sociale

RELAZIONE MEDICO-PAZIENTE

L'importanza della comunicazione
della diagnosi in Neurologia

HERPES ZOSTER

La SIN in prima linea per sensibilizzare
sui rischi dell'infezione

medico
e paziente

Foto: Itelines s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n° 46) art. 1, comma 1, LO n° 4/300

37 NEWS DALLA LETTERATURA

41 SEGNALAZIONI

NEUROPATIE PERIFERICHE

Nuove evidenze scientifiche sugli effetti dei nutraceutici

42 HERPES ZOSTER

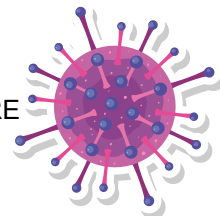
LA SIN IN PRIMA LINEA PER SENSIBILIZZARE
SUI RISCHI DELL'INFEZIONE

a cura della Redazione

44 MEDICINA&SOCIETÀ

COMUNICARE UNA DIAGNOSI IN NEUROLOGIA

Bruno Colombo



Anno XX - n. 1 - 2024

MP
e
edizioni

Periodico della M e P Edizioni Medico e Paziente srl
Via Giuseppe Dezza, 45 - 20144 Milano
Tel. 02 4390952 - Fax 02 56561838

Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano

info@medicoepaziente.it

DIRETTORE EDITORIALE Anastassia Zahova

ABBONAMENTI

Per le informazioni sugli abbonamenti telefonare allo 024390952

REDAZIONE

Folco Claudi, Cesare Peccarisi

SEGRETERIA DI REDAZIONE Concetta Accarrino

ART DIRECTOR Elda Di Nanno

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO

Federica Agosta, Andrea Arighi, Francesca Buccellato, Stefano Cappa, Bruno Colombo, Marianna D'Anca, Massimo Filippi, Daniela Galimberti, Laura Invernizzi, Silvana Morson, Vincenzo Silani, Nicola Ticozzi, Federico Verde

CREDITI FOTOGRAFICI: Freepik.com - 123RF.com

DIRETTORE COMMERCIALE

Carla Tognoni carla.tognoni@medicoepaziente.it

STAMPA

Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

COMITATO SCIENTIFICO

Giuliano Avanzini, *Milano* - Giorgio Bernardi, *Roma* - Vincenzo Bonavita, *Napoli* - Giancarlo Comi, *Milano* - Fabrizio De Falco, *Napoli* - Paolo Livrea, *Bari* - Mario Manfredi, *Roma* - Corrado Messina, *Messina* - Leandro Provinciali, *Ancona* - Aldo Quattrone, *Catanzaro* - Nicola Rizzuto, *Verona* - Vito Toso, *Vicenza*

COMITATO DI REDAZIONE

Giuliano Avanzini, *Milano* - Alfredo Berardelli, *Roma* - Giovanni Luigi Mancardi, *Genova* - Roberto Sterzi, *Milano* - Gioacchino Tedeschi, *Napoli* - Giuseppe Vita, *Messina*

Direttore Responsabile Sabina Guancia Scarfoglio

Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano.
L'IVA sull'abbonamento di questo periodico e sui fascicoli è considerata nel prezzo di vendita ed è assolta dall'Editore ai sensi dell'art. 74, primo comma lettera CDPR 26/10/1972 n. 633. L'importo non è detraibile e pertanto non verrà rilasciata fattura.

Stampa: Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'Editore "MeP EDIZIONI MEDICO E PAZIENTE SRL" per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 7 D. LGS 196/2003 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: M e P Edizioni Medico e Paziente srl, responsabile dati, via Dezza, 45 - 20144 Milano.

Come abbonarsi a LA NEUROLOGIA ITALIANA

Abbonamento annuale € 12,00

Abbonarsi È FACILE:

- › basta una telefonata allo **024390952**
- › un fax allo **0256561838**
- › o una e-mail

abbonamenti@medicoepaziente.it

- › Collegandosi al sito
mep-edizioni.it/abbonamento/

Numeri arretrati € 6,00



MODALITÀ DI PAGAMENTO

1. Bollettino di ccp

n. 94697885 intestato a:

M e P Edizioni Medico e Paziente srl
Via Dezza, 45 - 20144 Milano

Si prega di scrivere i dati e l'indirizzo in stampatello

2. Bonifico bancario:

Beneficiario: M e P Edizioni

IBAN: IT 41 V 05034 0169100000023440

Specificare nella causale l'indirizzo a cui inviare la rivista

3. Carta di credito

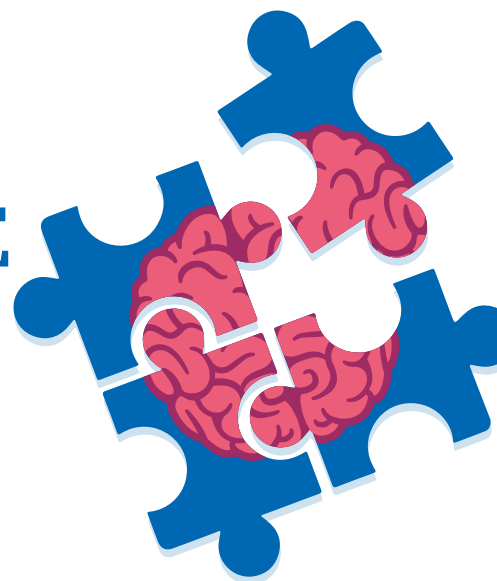
Collegandosi al sito

mep-edizioni.it/abbonamento/



DEMENZA FRONTOTEMPORALE

**Una malattia più rara
dell'Alzheimer,
ma altrettanto grave**



La demenza frontotemporale (FTD) è stata sorprendentemente riconosciuta e classificata solo negli anni '90 acquisendo progressiva dignità fino a rappresentare oggi un capitolo imprescindibile della diagnostica neurologica (The Lund and Manchester Groups, 1994). Molti sono i pazienti che affluiscono ai Centri Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD) con impatto sull'équipe multidisciplinare volta a diagnosticare e gestire la patologia, ma anche sul caregiver e la famiglia tutta con cointeressamento dell'Associazione dei Pazienti (AIMFT) spesso interpellata e che lodevolmente coadiuva nel far fronte alle diverse esigenze di una patologia caratterizzata da richieste anche non usuali in relazione ai disturbi caratteriali peculiari.

In Europa vi sono circa 12.000 casi ogni anno con un'incidenza lievemente maggiore nel genere maschile: la FTD rappresenta ora la terza forma di demenza neurodegenerativa ed esordisce nel 70% dei casi al di sotto dei 65 anni (Logroscino et al., 2019). La popolazione generale è diventata sempre più consapevole di questa demenza anche grazie a personaggi pubblici che non hanno esitato a comunicare la loro malattia come il noto attore Bruce Willis.

Il quadro clinico della forma più nota o comportamentale (bvFTD) si caratterizza per un iniziale cambiamento di personalità e comportamento con varie manifestazioni come disinibizione, disfunzioni esecutive con scarsa pianificazione, ridotta empatia, perdita di giudizio, difficoltà organizzative, isolamento, comportamenti antisociali, compulsioni e movimenti stereotipati con disturbi dell'alimentazione (iperfagia). Si associano sfumate manifestazioni come apatia, perseverazione e progressivamente disturbi cognitivi e dell'eloquio: i criteri di Rascovsky et al. (2011) forniscono al Neurologo un solido riferimento nella pratica clinica. **La complicità ulteriore è data dall'associazione di quadri clinici di parkinsonismo e/o di sofferenza motoneuronale a configurare una malattia sistemica con interessamento di diverse aree del sistema nervoso oltre alla corteccia frontotemporale.** Generalmente la valutazione neuropsicologica più accurata evidenzia una disfunzione esecutiva ed alterazioni del linguaggio con funzioni visuo-spaziali conservate: i deficit di linguaggio nella bvFTD sono minimi e non qualificabili come afasia. Le funzioni mnesiche sono variabilmente alterate ed in alcuni casi il quadro cognitivo può risultare nei limiti di normalità pur in presenza di marcate alterazioni comportamentali.

Alla bvFTD si accostano le afasie progressive primarie (PPA) in cui la neurodegenerazione interessa principalmente aree corticali deputate al linguaggio: due sono le varianti

classicamente diagnosticabili secondo i criteri di Gorno-Tempini et al. (2011). La variante nonfluyente/agrammatica (nfvPPA) e la variante semantica (svPPA) si contraddistinguono per specifici disturbi del linguaggio mentre la variante logopenica (lvPPA) si caratterizza per un quadro neuropatologico simile alla malattia di Alzheimer e pertanto non viene considerata parte della FTD. Casi di PPA mista sono stati saltuariamente riportati. L'esordio della sintomatologia sia della bvFTD che della PPA può essere sfumato e progressivo spesso rappresentando un formidabile problema diagnostico quando il paziente viene interpretato come affetto da patologia psichiatrica: la testimonianza del compagno o comunque del familiare diventa così importante ed il Neurologo deve sempre richiederne la presenza nelle fasi diagnostiche iniziali.

La valutazione clinica rappresenta la prima fase della corretta diagnosi che può avvalersi per un'ulteriore definizione del contributo della valutazione neuropsicologica:

infatti l'attento esame cognitivo e comportamentale fornisce il fondamento della diagnosi.

L'annotazione di segni di interessamento extrapiramidale e/o motoneuronale si impone al Neurologo. Lo studio neuroradiologico rimane essenziale anche per escludere altre patologie con supporto della medicina nucleare mediante utilizzo di traccianti volti a dimostrare la disfunzione di popolazioni neuronali specifiche (PET con FDG, TAU, PiB). L'analisi genetica è giustificata dalla frequente familiarità della patologia anche perché la frequenza di mutazione raggiunge il 40% ed oltre dei casi: la sequenza di geni candidati, l'utilizzo di pannelli genici, la sequenza dell'esoma fanno parte della pratica clinica più attuale. L'acquisizione di biomarcatori nel liquor, ed oggi sempre più nel plasma, rappresenta una nuova frontiera della ricerca volta alla definizione diagnostica quanto più specifica e precoce nella prospettiva della più efficace terapia anche se ad oggi la progranulina rimane l'unico marcatore dosabile nella patologia frontotemporale. La combinazione dei rilievi neuroradiologici con l'acquisizione dei biomarcatori può largamente contribuire non solo alla diagnosi conclusiva, ma anche a definire il quadro neuropatologico sottostante come nel caso della lvPPA, caratterizzata appunto da una neuropatologia simil-Alzheimer accompagnata dagli specifici biomarcatori liquorali.

La FTD entra nel novero delle patologie neurodegenerative legate alla aggregazione di proteine con compromissione della sopravvivenza delle cellule neuronali (ed astrogliali) in aree selettive del sistema nervoso centrale e principalmente nella corteccia frontotemporale:

la definizione di mutazioni patogenetiche in una significativa percentuale di pazienti non ha giovato a definire un meccanismo comune di malattia ma, al contrario, ha delineato patogenesi diversificate secondo diverse vie metaboliche. Nel 45% dei casi la proteina aggregata è TAU o TDP-43, mentre nel 9% è FUS: la scoperta che gli aggregati di proteina TDP-43 accomunano la FTD alla sclerosi laterale amiotrofica (SLA) ha contribuito ad accelerare la convergenza degli sforzi volti a definire comuni meccanismi patogenetici, preliminare per lo sviluppo di condivisibili terapie. TDP-43 e FUS sono anche proteine che legano l'RNA e questo ha aperto prospettive patogenetiche impreviste per meccanismi legati all'interazione con l'acido nucleico specifico. La scoperta di C9orf72 nel 2011 ha rappresentato un momento storico senza precedenti perché il gene è il più rappresentativo per la FTD sporadica e familiare: la FTD è diventata una malattia da espansione, gli aggregati patologici sono rappresentati dalla proteina TDP-43 e, infine, perché nel liquor/plasma vi è un dipeptide misurabile ed incrementato con la patologia. La C9FTD è diventata di riferimento per la ricerca

preclinica e clinica ponendo il problema della espressione tissutale del gene nelle diverse aree del sistema nervoso a definire differenti patologie anche nell'ambito della stessa famiglia (FTD, SLA, parkinsonismi ecc.). Per decifrare ulteriormente i meccanismi patogenetici sono utilizzabili modelli in vivo (topi transgenici con espressione di mutazioni patogenetiche tra le quali TAU e C9orf72 a riprodurre con variabile successo il fenotipo clinico) e cellule staminali umane in vitro derivate dal paziente (iPSCs) e differenziate nei diversi fenotipi neurali come cellule corticali e motoneuronali. La nuova frontiera è rappresentata dagli organoidi che permettono di studiare in condizioni più fisiologiche le cellule umane mutate perché in tridimensionale.

Convenendo che allo stato delle conoscenze non disponiamo di una terapia che possa variare il decorso progressivo della FTD, vari studi sono in corso in particolare con utilizzo di antisenso nelle forme con mutazione genetica o mediante l'impiego di anticorpi (GRN): i risultati sono molto attesi dai pazienti. Il recente insuccesso dell'antisenso per il gene C9orf72, comune alla SLA, lascia ovviamente senza commenti anche perché il trattamento aveva sortito uno degli end point, cioè la riduzione dei dipeptidi liquorali associati alla mutazione. Gli insuccessi preludono talvolta a impegni più drastici per trovare una terapia efficace e la FTD è meritevole di ogni attenzione per la drammaticità del quadro clinico che coinvolge non solo il paziente ma tutta la famiglia.



Prof. Vincenzo Silani

*Direttore Dipartimento di Neuroscienze e Laboratorio di Neuroscienze,
IRCCS Istituto Auxologico Italiano e Centro "Dino Ferrari";
Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti,
Università degli Studi di Milano*

Riferimenti bibliografici

- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011. 76: 1006-14.
- Logroscino G, Piccininni M, Binetti G, Zecca C, Turrone R, Capozzo R, Tortelli R, Battista P, Bagoj E, Barone R, Fostinelli S, Benussi L, Ghidoni R, Padovani A, Cappa SF, Alberici A, Borroni B. Incidence of frontotemporal lobar degeneration in Italy: The Salento-Brescia Registry study. *Neurology* 2019. 92(20):e2355-e2363.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Prioleau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011. 134(Pt 9): 2456-77.
- The Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994, 57: 416-418.



IN BREVE

La degenerazione lobare frontotemporale è caratterizzata da un'eterogeneità di manifestazioni cliniche che riflettono il pattern di interessamento cerebrale tipico delle differenti patologie che nel complesso costituiscono lo "spettro clinico frontotemporale". Il concetto di spettro indica le sovrapposizioni tra le sindromi della demenza frontale, delle afasie primarie progressive, della sindrome cortico-basale, della paralisi sopranucleare progressiva e della malattia del motoneurone.

L'AUTORE

Prof. Stefano Cappa

Istituto Universitario di Studi Superiori (IUSS), Pavia e Dementia Research Center, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

Demenza frontotemporale

LA DIAGNOSI CLINICA

Le manifestazioni cliniche della degenerazione lobare frontotemporale (DLFT) sono eterogenee, e riflettono il pattern di interessamento cerebrale caratteristico delle differenti patologie che costituiscono lo "spettro clinico frontotemporale". La relazione tra i quadri neuropatologici e il profilo topografico del danno cerebrale relativo è probabilistica, con una concordanza che può essere molto elevata (è il caso della correlazione tra variante semantica e patologia TDP43), o relativamente incostante (come la relazione tra taupatia e variante non fluente). Come nel caso di tutte le patologie neurodegenerative, il profilo clinico differenziale è evidente nelle fasi iniziali e intermedie di malattia, con una progressiva convergenza verso quadri di demenza generalizzata nelle fasi avanzate. Proprio questa complessa relazione tra fenotipo e neuropatologia è una delle determinanti della storia di questo complesso sindromico. Il concetto di "spettro" è relativamente recente, ed indica le sovrapposizioni tra le sindromi della demenza frontale, delle afasie primarie progressive (APP), della sindrome cortico-basale (CBS), della paralisi sopranucleare progressiva (PSP) e della malattia del motoneurone (MMN).

Gli attuali criteri diagnostici si basano su una distinzione tripartita:

- Sindromi comportamentali (Rascovsky et al., 2011; Younes et al., 2022)
- Sindromi afasiche (Gorno-Tempini et al., 2011)
- Sindromi cognitivo-motorie (Aiba et al., 2023; Armstrong et al., 2013; Höglinger et al., 2017; Strong et al., 2017).

🕒 SINDROMI COMPORTAMENTALI

Il più frequente fenotipo clinico delle DLFT è la variante comportamentale (vC). Le manifestazioni precoci del-

la malattia sono definibili come disturbi della condotta sociale, e vengono categorizzate dai criteri diagnostici di Rascovsky et al. (2011) in cinque famiglie di sintomi comportamentali (cui si aggiunge un sesto criterio neuropsicologico) (**TABELLA 1**). La diagnosi è possibile in presenza di almeno 3 criteri su 6, e diventa probabile se sono presenti biomarcatori positivi (quadro di neuroimmagine strutturale o funzionale compatibile). La prima famiglia di sintomi è caratterizzata dalla disinibizione, che si può manifestare attraverso comportamenti socialmente inappropriati, violazioni delle "buone maniere", ed in generale azioni impulsive e inadeguate al contesto. È evidente come il carattere "patologico" di queste manifestazioni sia condizionato dal contesto sociale e dal profilo comportamentale del singolo individuo. In generale un elemento altamente predittivo del carattere patologico di comportamenti inappropriati che non abbiano carattere clamoroso è che rappresentino un cambiamento rispetto al modo di comportarsi abituale del soggetto (criterio valido anche per tutte le manifestazioni degli altri gruppi): una persona quieta e ragionevole che diventa aggressiva per motivi di scarsa rilevanza, un cittadino rispettoso delle regole che inizia a commettere piccole infrazioni... Il secondo gruppo di manifestazioni è nel registro dell'apatia, e in generale della perdita di iniziativa, in tutti gli ambiti possibili di attività (motoria, cognitiva, ricreativa). Anche qui il cambiamento rispetto al profilo abituale ha un ruolo diagnostico fondamentale. La terza famiglia di sintomi ha carattere precoce, e costituisce forse l'elemento più distintivo della malattia: il paziente cambia "carattere", diventa freddo, indifferente, perde interesse per gli altri, anche per le persone più vicine del proprio nucleo familiare. Tali manifestazioni sono attribuite a perdita dell'empatia, ovvero della capacità di mettersi nei panni degli altri. Gli ultimi due gruppi di manifestazioni

comportamentali riguardano la comparsa di comportamenti ripetitivi, a carattere stereotipato, talora addirittura ritualistico, che vanno da semplici movimenti ripetitivi al collezionismo di ogni sorta di oggetti, anche improbabili, e le alterazioni del comportamento alimentare, assai frequenti, spesso caratterizzate dal consumo stereotipato ed esclusivo di alcuni alimenti (frequentemente dolciumi), con conseguenze spesso rilevanti sulla salute generale. L'insieme di queste manifestazioni cliniche viene definito sulla base di criteri descrittivi, eventualmente quantificabili mediante scale di valutazione comportamentale. Utile può essere il Neuropsychiatric Inventory, per il quale è disponibile una versione italiana (Binetti et al., 1998), che non è stato sviluppato specificamente per la vC, ma consente la quantificazione di una serie di aree comportamentali (deliri, allucinazioni, agitazione, depressione/disforia, ansia, euforia, esaltazione, apatia/indifferenza, disinibizione, irritabilità/labilità, attività motoria, sonno, disturbi dell'appetito e dell'alimentazione) attraverso la rilevazione della loro frequenza e gravità, e del loro impatto sul caregiver. Specificamente sviluppato per la demenza frontotemporale è invece il Frontal Behavioral Inventory, disponibile in versione italiana (Alberici et al., 2007). Il sesto criterio riguarda la neuropsicologia "tradizionale", ed il contributo alla diagnosi di vC è abbastanza limitato. Il profilo di prestazione ai test di memoria episodica non costituisce infatti un elemento di grande utilità per la diagnosi differenziale con altre forme di demenza. I risultati ottenuti a test di rievocazione libera differita dai pazienti con variante comportamentale sono infatti comparabili a quelle dei pazienti AD, anche se i meccanismi alla base del deficit mnesico sono con ogni probabilità diversi, legati a difficoltà di codifica delle informazioni e del loro recupero piuttosto che a deficit di formazione e mantenimento delle tracce mnesiche. A differenza di quanto si osserva nell'AD, le capacità visuo-spaziali sono conservate. I pazienti possono cadere in test di tipo esecutivo, ma le prestazioni a classiche prove "frontali" come il Wisconsin o il test di Stroop possono essere nella norma nelle fasi precoci di malattia. Si tratta di test sensibili al danno prefrontale dorsolaterale, con ridotta specificità e sensibilità nelle fasi iniziali, ove la compromissione è di regola limitata alle regioni ventro-mediali del lobo frontale. Nell'ultimo decennio l'interesse della ricerca si è focalizzato sui test di cognizione sociale, e alla loro possibile rilevanza diagnostica. Con questo termine ci si riferisce a prove che mirano a quantificare la compromissione in funzioni fondamentali per la interazione tra gli individui, come la capacità di riconoscere adeguatamente i segnali sociali, ad esempio attraverso il riconoscimento visivo delle espressioni emozionali. Ovviamente un deficit in questo test può conseguire a compromissione dei processi di elaborazione visiva, piuttosto che a una difficoltà selettiva nel riconoscimento delle emozioni. In generale è possibile concludere per la presenza di compromissione di processi

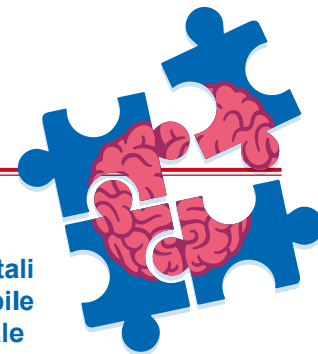


TABELLA 1
Sintomi
cognitivo-comportamentali
per la diagnosi di possibile
variante comportamentale
della demenza frontotemporale

Almeno tre tra i seguenti, con carattere persistente o ricorrente, non eventi singoli o isolati. Per precoce si intende nel corso dei primi tre anni di malattia.

- A. Precoce disinibizione comportamentale (almeno uno)**
 - A.1 Comportamento socialmente inappropriato
 - A2. Perdita di buone maniere o decoro
 - A3. Azioni impulsive, avventate o negligenti

- B. Precoce apatia o inerzia (almeno uno)**
 - B1. Apatia
 - B2. Inerzia

- C. Precoce perdita di empatia o simpatia (almeno uno)**
 - C1. Ridotta risposta alle esigenze o ai sentimenti altrui
 - C2. Ridotti interessi sociali, interrelazioni o calore personale

- D. Precoce comportamento perseverativo, stereotipato o compulsivo/ritualistico (almeno uno)**
 - D1. Movimenti ripetitivi semplici
 - D2. Comportamenti complessi compulsivi o ritualistici
 - D3. Stereotipie dell'eloquio

- E. Iperoralità e modificazioni dietetiche (almeno uno)**
 - E1. Modificazioni delle preferenze dietetiche
 - E2. Alimentazione incontrollata, aumentato consumo di alcol o sigarette
 - E3. Esplorazione orale o consumo di oggetti ineditabili

- F. Profilo neuropsicologico: deficit esecutivi/generativi con risparmio relativo di memoria e funzioni visuo-spaziali (devono essere tutti presenti)**
 - F1. Deficit in compiti esecutivi
 - F2. Relativo risparmio di memoria episodica
 - F3. Relativo risparmio delle funzioni visuo-spaziali

Fonte: Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, Miller BL. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011; 134 (Pt 9): 2456-2477.

di livello elevato a carico della cognizione sociale solo se le capacità propedeutiche alla esecuzione del compito sono conservate. Nel caso della vC i risultati disponibili confermano che la prestazione a test di riconoscimento delle emozioni facciali ha validità clinica, in quanto è significativamente compromessa nella vC sia rispetto ai controlli che rispetto all'AD, in particolare nel caso della rabbia e del disgusto. Il test di Ekman, per il quale sono disponibili dati normativi per la popolazione italiana (Dodich et al., 2014) è quindi un utile strumento di supporto alla diagnosi. Un secondo aspetto della cognizione sociale valutabile attraverso semplici test riguarda la capacità di



TABELLA 2 Checklist per la diagnosi differenziale tra vC e disturbi psichiatrici primari

Il punteggio è dato dal totale dei No nella parte A e dei Sì nella parte B. Punteggi ≥ 11 suggeriscono vC, <8 un disturbo psichiatrico primario		
QUESITI CLINICI	SÌ	NO
Parte A		
1. Il paziente ha deciso personalmente di farsi visitare?		
2. Anamnesi positiva per ansia, disturbi dell'umore, psicosi, disturbi di personalità?		
3. Il paziente è disturbato emozionalmente (disforia, ansia) dalla situazione attuale?		
4. Il paziente esprime senso di colpa, auto-accuse, o pensieri suicidari?		
5. La famiglia si lamenta principalmente perché il paziente ha problemi di rabbia?		
6. Il paziente è consapevole o preoccupato di cambiamenti cognitivi o comportamentali?		
7. I sintomi cognitivi e comportamentali sono fluttuanti?		
8. Il paziente è interessato a informazioni sulla FTD?		
9. Il paziente capisce cosa è la FTD?		
10. Il paziente lamenta un livello di disabilità maggiore di quello atteso sulla base della valutazione cognitiva e comportamentale?		
11. Ci sono questioni legali o di risarcimento relativi al caso in esame?		
12. Il paziente o i familiari sono turbati o dubbiosi se viene loro comunicato che potrebbe non trattarsi di FTD (invece di essere contenti o sollevati)?		
Parte B		
13. C'è una storia familiare di primo grado di FTD o SLA?		
14. Il paziente lamenta difficoltà di linguaggio?		
15. Ci sono stereotipie o semplici comportamenti ripetitivi?		
16. Ci sono cambiamenti delle preferenze alimentari?		
17. Ci sono anomalie all'esame obiettivo neurologico (movimenti oculari, segni di parkinsonismo)?		

Fonte: Ducharme S, Pearl-Dowler L, Gossink F, McCarthy J, Lai J, Dickerson BC, Krudop W. The frontotemporal dementia versus primary psychiatric disorder (FTD versus PPD) checklist: a bedside clinical tool to identify behavioral variant FTD in patients with late-onset behavioral changes. *Journal of Alzheimer's Disease* 2019; 67(1): 113-124.

comprendere intenzioni e sentimenti altrui. Il concetto di "teoria della mente" indica l'insieme di processi mentali che ci consentono di rappresentarci e di attribuire stati mentali cognitivi ed affettivi a noi stessi e agli altri. Riconoscere le emozioni e gli altri segnali sociali rappresenta, insieme ad altre capacità come distinguere tra sé e gli altri, riconoscere le azioni, interpretare lo sguardo, e condividere l'attenzione, uno dei prerequisiti della teoria della mente, che è uno degli aspetti fondamentali dell'essere umano. Un semplice test non verbale, basato su una sequenza di vignette (Story-based Empathy Test, SET), ove il soggetto deve scegliere la corretta conclusione attraverso la comprensione di quello che il protagonista della sequenza ha intenzione di fare o dello stato affettivo che sta sperimentando ha dimostrato una compromissione più marcata per l'attribuzione di stati mentali a

contenuto emotivo rispetto alle intenzioni. Dati normativi sono disponibili per la popolazione italiana (Dodich et al., 2015). Molte altre misure dedicate alla valutazione obiettiva di aspetti complessi di cognizione sociale, come l'autoconsapevolezza e la presa di decisioni sono state sviluppate in ambito di ricerca e potranno assumere un ruolo nella valutazione diagnostica negli anni a venire. Sono stati recentemente pubblicati dei criteri per la fase prodromica della vC (Barker et al., 2022). La condizione clinica è stata denominata Mild Behavioral/Cognitive Impairment-FTD (MBCI-FTD) e viene diagnosticata nel caso di una declino persistente e progressivo del comportamento e della cognizione presente da più di sei mesi, caratterizzato da almeno tre delle seguenti manifestazioni: apatia con disforia moderata/severa, disinibizione comportamentale, irritabilità/agitazione, ridotta empatia/



TABELLA 3 Criteri per la diagnosi clinica delle afasie primarie progressive

	VARIANTE NON FLUENTE/ AGRAMMATICA	VARIANTE SEMANTICA	VARIANTE LOGOPENICA
Caratteristiche centrali	Almeno una tra: 1. Agrammatismo in produzione 2. Eloquio faticoso, con inceppi ed errori/distorsioni articolatorie variabili	Devono essere presenti entrambe: 1. Deficit di denominazione di oggetti 2. Deficit di comprensione di parole isolate	Devono essere presenti entrambe: 1. Deficit del recupero lessicale in eloquio spontaneo e denominazione 2. Deficit di ripetizione di parole e frasi
Altre caratteristiche	Almeno due tra: 1. Deficit di comprensione di frasi sintatticamente complesse 2. Comprensione di parole isolate indenne 3. Identificazione degli oggetti indenne	Almeno tre tra: 1. Deficit nell'identificazione degli oggetti 2. Dislessia o disgrafia superficiale 3. Ripetizione indenne 4. Eloquio normale (aspetti motori e grammaticali)	Almeno tre tra: 1. Errori fonologici in eloquio spontaneo e denominazione 2. Comprensione di parole isolate e identificazione degli oggetti indenne 3. Articolazione indenne 4. Assenza di franco agrammatismo

Fonte: Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Grossman M. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76(11), 1006-1014. doi:10.1212/WNL.0b013e31821103e6

simpatia, comportamenti ripetitivi, atteggiamento eccessivamente gioviale e gregario, modificazioni dell'appetito/iperoralità. Sul piano neuropsicologico viene considerato compatibile con la diagnosi un profilo caratterizzato da deficit esecutivi o della denominazione, con orientamento e capacità visuo-spaziali indenni, o da deficit della cognizione sociale associati alle modificazioni comportamentali. La condizione diventa da possibile, probabile se sono presenti alterazioni dell'imaging, o una mutazione genetica a carattere patogenetico.

Dalla descrizione delle manifestazioni cliniche risulta evidente come le maggiori difficoltà di diagnosi differenziale si pongano rispetto a numerose patologie psichiatriche, dalla depressione al disturbo ossessivo-compulsivo. Si stima che intorno al 50% dei pazienti con vC ricevano una prima diagnosi psichiatrica. Una utile serie di raccomandazioni per la diagnosi differenziale è reperibile nel lavoro del consorzio internazionale neuropsichiatrico per FTD (Ducharme et al., 2020). Su questa base è stata proposta una utile checklist (**TABELLA 2**).

Variante semantica comportamentale

La seconda sindrome comportamentale attualmente proposta nell'ambito dello spettro FTD è la variante semantica comportamentale, che costituisce l'espressione clinica di un prevalente interessamento del lobo temporale destro nelle fasi iniziali di malattia (la variante semantica sinistra rientra nell'ambito delle afasie progressive descritte in seguito). Sul piano clinico, le manifestazioni sono simili a quelle della classica variante frontale descritta sopra, con una precoce perdita di empatia e sintomi di tipo com-

pulsivo, che hanno frequentemente carattere complesso (iper-religiosità, preferenze dietetiche, scelta dell'abbigliamento); l'elemento caratterizzante è la perdita della capacità di riconoscere le persone, associata a un difettoso riconoscimento delle espressioni emozionali. In entrambi i casi, il disturbo non ha carattere visuo-percettivo, ovvero non è dovuto a prosopagnosia, ma piuttosto alla perdita delle informazioni semantiche, in particolare riguardo alle persone e alle emozioni, che sembra costituire la conseguenza specifica dell'interessamento del lobo temporale di destra (Younes et al., 2022).

Entrambe le sindromi (frontale e temporale) sono nella maggior parte dei casi dovute ad una patologia TDP43; con minore frequenza sono associate a taupatia con corpi di Pick. Una causa genetica sembra essere più frequente nella variante frontale, con prevalenza di mutazioni C9ORF72.

🕒 **SINDROMI AFASICHE**

La classificazione proposta da Gorno-Tempini et al. (2011) propone una definizione dei criteri per la diagnosi delle tre varianti principali (**TABELLA 3**), che riflettono una topografia lesionale definita e hanno una relazione probabilistica con la patologia responsabile.

Variante non fluente/agrammatica

Caratteristiche principali della variante non fluente/agrammatica (vNF/A) sono il disturbo dell'articolazione e l'agrammatismo, elementi che rientrano nella classica definizione di "non fluenza" delle afasie da lesione va-



scolare. Con questo termine ci si riferisce ad un insieme di caratteristiche della produzione verbale estesa nell'eloquio spontaneo, narrazione o descrizione di immagini. Le caratteristiche sono quelle dell'aprassia dell'eloquio, ovvero distorsioni articolatorie aggravate nel caso di parole multisillabiche e alterazioni marcate della prosodia, spesso associata ad aprassia bucco-facciale. Di regola alle alterazioni articolatorie segue la comparsa di deficit linguistici (difficoltà nel trovare le parole, alterazioni della capacità di formulare le frasi). In una frazione di pazienti si osserva invece una aprassia dell'eloquio progressiva, sino al mutismo. Le manifestazioni di tipo agrammatico includono l'omissione di morfemi grammaticali (articoli, ausiliari, flessioni verbali ecc.) e la produzione di frasi semplificate, sino all'eloquio limitato a parole isolate. La produzione di verbi è spesso più compromessa di quella di nomi. La comprensione del linguaggio è conservata per le parole isolate, ma può essere alterata nel caso di frasi con una struttura sintattica complessa (ad esempio passivi).

La sintomatologia clinica riflette la compromissione delle porzioni anteriori delle aree linguistiche dell'emisfero dominante, con una compromissione che all'inizio riguarda la porzione opercolare superiore del giro frontale inferiore sinistro, e in seguito si estende all'area supplementare motoria sinistra, e poi alle regioni prefrontali, parietali inferiori e temporali sinistre.

Come per tutte le APP, la vNF/A non ha un'unica causa patologica. La maggior parte dei casi consegue ad una taupatia, con le caratteristiche della malattia di Pick (3R), della degenerazione cortico-basale (CBD) o della paralisi soprannucleare progressiva (PSP) (entrambe taupatie 4R).

Variante semantica

La variante semantica (vS) si manifesta inizialmente con una difficoltà a trovare le parole cui segue un deficit della capacità di comprensione di parole isolate, che in seguito si estende anche alla identificazione non verbale degli oggetti. Si tratta quindi di un disturbo che progressivamente coinvolge tutti gli aspetti delle capacità di tipo semantico. La valutazione della produzione estesa evidenzia il progressivo disturbo semantico-lessicale, con la presenza di anomie e parafasie semantiche. Le abilità articolatorie e morfosintattiche sono risparmiate, e il paziente può produrre anche frasi complesse, ma a scarso contenuto informativo. Il disturbo semantico inizia cancellando le distinzioni all'interno delle categorie semantiche (come gli animali o i frutti) e arriva nelle fasi avanzate a compromettere anche i confini tra le categorie (ad esempio tra esseri viventi ed utensili).

La localizzazione del processo patologico è simmetrica rispetto alla variante semantica comportamentale descritta sopra, ed è all'inizio limitata alla porzione antero-inferiore e polare del lobo temporale di sinistra.

Con il progredire della malattia vi è interessamento del lobo temporale controlaterale e della corteccia orbito-frontale, con progressiva comparsa dei disturbi del comportamento.

Il processo patologico responsabile è nella maggior parte dei casi dovuto a proteinopatia TDP-43 tipo C, più raramente a taupatia di tipo Pick o a malattia di Alzheimer (AD).

Variante logopenico/fonologica

La variante logopenico/fonologica (vL/F) si manifesta con eloquio rallentato dalle frequenti pause per la ricerca della parola e da difficoltà nelle prove di denominazione. Possono essere presenti anche parafasie fonemiche, con produzione di parole riconoscibili, ma alterate nella loro struttura fonologica (catto invece di gatto), che possono essere difficili da distinguere rispetto alle distorsioni motorie dell'aprassia dell'eloquio. In realtà in questi pazienti manca il carattere faticoso e disprosodico dell'eloquio non fluente.

Le altre caratteristiche sono la difficoltà nei test di comprensione di frasi lunghe e il deficit della ripetizione di frasi. La limitazione dello span di cifre segnala la presenza di un deficit di memoria verbale uditivo-fonologica a breve termine, che sembra costituire l'elemento patogenetico centrale della sindrome.

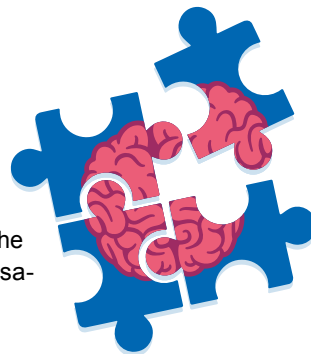
Il grado di eterogeneità clinica della sindrome è più elevato che nel caso delle altre due varianti, sia per quanto riguarda il linguaggio (possibile presenza di deficit semantici o di agrammatismo) che per altre funzioni neuropsicologiche (calcolo, memoria episodica, funzioni visuo-costruttive). Si tratta verosimilmente delle conseguenze della patologia responsabile. La vL/F è infatti spesso la manifestazione clinica di un'atipica localizzazione della malattia di Alzheimer alle regioni del linguaggio, piuttosto che di una patologia dello spettro frontotemporale.

La localizzazione tipica riguarda la porzione posteriore del giro temporale superiore e medio e il lobulo parietale inferiore di sinistra, regione neocorticale tipicamente compromessa dall'AD; il processo patologico progredisce successivamente in direzioni variabili, portando a manifestazioni cliniche differenti.



Nella sindrome afasica a variante semantica, il processo patologico responsabile è nella maggior parte dei casi dovuto a proteinopatia TDP-43 tipo C, e più raramente a taupatia di tipo Pick o a malattia di Alzheimer





⊙ **SINDROMI COGNITIVO-MOTORIE**

Sindrome cortico-basale (CBS) e paralisi sopranucleare progressiva (PSP)

Queste due forme neuropatologiche conseguenti di regola a una taupatia 4R sono associate a manifestazioni cliniche distinte, ma con possibili sovrapposizioni, risultando in molteplici quadri clinici. La CBS è caratterizzata da disturbi aprassico-distonici asimmetrici degli arti superiori e manifestazioni corticali anch'esse asimmetriche (afasia, di regola nF/A, per interessamento dell'emisfero sinistro, molto più frequente; emi-negligenza spaziale e disturbi comportamentali per interessamento destro) e mioclono distale (Armstrong et al., 2013). La sindrome di Richardson, manifestazione tipica della PSP (Höglinger et al., 2017), è caratterizzata da una sindrome acinetico rigida simmetrica, con instabilità posturale e paralisi di

sguardo verticale soprannucleare, e può manifestare le medesime conseguenze cliniche della CBS in caso di interessamento corticale asimmetrico.

Malattia del motoneurone (MMN)

La MMN appartiene allo spettro frontotemporale, in quanto la neuropatologia responsabile della maggior parte dei casi è una proteinopatia TDP43. Originariamente considerata una malattia puramente motoria, è ora classificabile tra le sindromi cognitivo-motorie dello spettro. Le manifestazioni cognitive sono considerate dai criteri diagnostici di Strong et al. (2017), e comprendono disturbi cognitivi e/o comportamentali sino a quadri compatibili con la diagnosi di FTD.

Bibliografia

- Aiba I, Hayashi Y, Shimohata T, Yoshida M, Saito Y, Wakabayashi K, Komori T, Hasegawa M, Ikeuchi T, Tokumaru AM. Clinical course of pathologically confirmed corticobasal degeneration and corticobasal syndrome. *Brain* 2023; Communications, 5(6), fcad296.
- Alberici A, Geroldi C, Cotelli M, Adorni A, Calabria M, Rossi G, Borroni B, Padovani A, Zanetti O, Kertesz A. The Frontal Behavioural Inventory (Italian version) differentiates frontotemporal lobar degeneration variants from Alzheimer's disease. *Neurological Sciences* 2007; 28(2), 80-86.
- Armstrong MJ, Litvan I, Lang A E, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, Boxer AL, Dickson DW, Grossman M, Hallett M, Josephs KA, Kertesz A, Lee SE, Miller BL, Reich SG, Riley DE, Tolosa E, Troster AI, Vidailhet M, Weiner WJ. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013; 80(5), 496-503. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f0fd1>.
- Barker MS, Gottesman RT, Manocchhari M, Chapman S, Appleby BS, Brushaber D, Devick KL, Dickerson BC, Domoto-Reilly K, Fields JA. (2022). Proposed research criteria for prodromal behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain* 2022; 145(3), 1079-1097.
- Binetti G, Mega MS, Magni E, Padovani A, Rozzini L, Bianchetti A, Trabucchi M, Cummings JL. Behavioral disorders in Alzheimer disease: a transcultural perspective. *Archives of Neurology*, 1998; 55, 539-544.
- Dodich A, Cerami C, Canessa N, Crespi C, Marcone A, Realmuto S, Lettieri G, Perani D, Cappa SF. A novel task assessing intention and emotion attribution: Italian standardization and normative data of the Story-based Empathy Task. *Neurol Sci* 2015; 36(10), 1907-1912. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2281-3>.
- Dodich A, Cerami C, Canessa N, Crespi C, Marcone A, Arpone M, Realmuto S, Cappa S F. Emotion recognition from facial expressions: a normative study of the Ekman 60-Faces Test in the Italian population. *Neurol Sci* 2014; 35(7), 1015-1021. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1631-x>.
- Ducharme S, Dols A, Laforce R, Devenney E, Kumfor F, Van Den Stock J, Dallaire-Thérroux C, Seelaar H, Gossink F, Vijverberg E. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain* 2020; 143(6), 1632-1650.
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76(11), 1006-1014. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>.
- Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, Mollenhauer B, Müller U, Nilsson C, Whitwell JL. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the movement disorder society criteria. *Movement Disorders* 2017; 32(6), 853-864.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Miller BL. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011; 134(Pt 9), 2456-2477. <https://doi.org/awr179>.
- Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, Woolley S, McLaughlin P, Snowden J, Mioshi E, Roberts-South A, Benatar M, Hortobágyi T. Amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2017; 18(3-4), 153-174.
- Younes K, Borghesani V, Montembeault M, Spina S, Mandelli ML, Welch AE, Weis E, Callahan P, Elahi FM, Hua AY. Right temporal degeneration and socioemotional semantics: semantic behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain* 2022; , 145(11), 4080-4096.



IN BREVE

La demenza frontotemporale (FTD) ha una componente genetica/ereditaria più ingente rispetto ad altre demenze, inclusa la malattia di Alzheimer (AD). La maggior parte dei casi ereditari di FTD con causa nota è dovuta ad alterazioni in uno dei tre principali geni *C9ORF72* (condiviso con la SLA familiare), *GRN* e *MAPT*. I primi due causano FTD con sottostante patologia TDP-43, mentre il terzo causa patologia tau. Un supporto alla diagnosi può essere fornito dai biomarcatori neurochimici liquorali e plasmatici. Nonostante non sia ancora disponibile un biomarcatore specifico per la FTD nel suo complesso, livelli non alterati dei principali biomarcatori liquorali dell'AD (A-beta-42, tau fosforilata e tau totale) sostengono indirettamente l'ipotesi di FTD nella diagnosi differenziale con l'AD.

GLI AUTORI

Federico Verde^{1,2}, Nicola Ticozzi^{1,2},
Vincenzo Silani^{1,2}

1. UO Neurologia e Laboratorio di Neuroscienze,
Dipartimento di Neuroscienze,

IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

2. Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica
e dei Trapianti, Centro "Dino Ferrari",

Università degli Studi di Milano

Demenza frontotemporale

ASPETTI GENETICI e BIOMARCATORI di MALATTIA

◉ ASPETTI GENETICI

La demenza frontotemporale (FTD, frontotemporal dementia) ha una componente genetica/ereditaria complessivamente più ingente rispetto a quella di altre demenze, per esempio la malattia di Alzheimer (AD, Alzheimer's disease) (Grossman et al., 2023). In generale, circa un quarto dei casi di FTD presenta una storia familiare positiva, e in questo ambito l'evenienza più frequente è quella di una ereditarietà autosomica dominante. Il carico genetico varia però tra le diverse forme di FTD. La variante comportamentale (bvFTD, behavioural variant of FTD) è la forma con la maggiore componente genetica/ereditaria, essendo una storia familiare positiva presente fin nel 40% dei casi. Anche la peculiare forma di FTD, in genere anch'essa di tipo comportamentale, associata a sclerosi laterale amiotrofica (SLA) o malattia del motoneurone (FTD-ALS) frequentemente ha una causa genetica ed è ereditaria. Le forme di afasia primaria progressiva (PPA, primary progressive aphasia), invece, hanno una componente genetica nettamente meno rilevante e sono nella maggior parte dei casi sporadiche: questo vale per la variante agrammatica/non fluente (nfvPPA) e ancor di più per la variante semantica (svPPA) (Convery et al., 2019). Le forme genetiche di FTD sono dovute a mutazioni che riguardano uno tra tre geni principali e alcuni geni minori (**TABELLA 1**). Ciascun gene è associato ad una specifica forma molecolare di FTD o meglio della entità neuropatologica FTLD (degenerazione lobare frontotemporale): FTLD con patologia TDP-43 (FTLD-TDP), FTLD con patologia tau

(FTLD-tau) e, meno frequentemente, FTLD con patologia relativa al sistema ubiquitina-proteasoma (FTLD-UPS). I tre geni principali sono *C9ORF72* (DeJesus-Hernandez et al., 2011; Renton et al., 2011), *GRN* (Baker et al., 2006) e *MAPT* (Hutton et al., 1998). *C9ORF72* codifica per una proteina che ha un ruolo nel traffico endosomiale e nella autofagia. La alterazione genetica patogena consiste nella espansione di un tratto ripetuto di sei nucleotidi (GGGGCC). Ciò porta alla produzione di un corrispondente tratto di RNA espanso che a sua volta dà luogo, mediante un meccanismo non convenzionale di traduzione, alla produzione di molecole peptidiche consistenti in dipeptidi ripetuti (poli-GA, -GP, -GR, -PA e -PR). La patogenicità della espansione esanucleotidica risulta probabilmente da uno o più dei seguenti tre meccanismi: deficit di funzione della proteina codificata da *C9ORF72* (aploinsufficienza), tossicità da parte dell'RNA espanso (che costituisce foci di RNA), tossicità da parte dei dipeptidi (Balendra e Isaacs, 2018). La espansione esanucleotidica di *C9ORF72* causa neuropatologicamente la FTLD-TDP; clinicamente la forma di FTD più frequentemente associata a questa alterazione genica è la bvFTD. Tuttavia, alternativamente o insieme alla FTD, la espansione di *C9ORF72* può causare anche la SLA (che sotto l'aspetto neuropatologico è anch'essa una TDP-43-patia). Un pedigree nel quale sia presente una espansione di *C9ORF72* può includere casi di FTD, casi di SLA e casi nei quali le due malattie coesistono. La espansione di *C9ORF72* è a livello globale la causa genetica più frequente di FTD (Convery et al., 2019). Il secondo dei tre geni principali è *GRN*, che codifica per

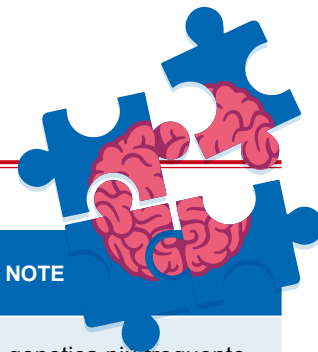


TABELLA 1 Principali geni causativi di FTD

GENE	FUNZIONE DELLA PROTEINA	EREDITARIETÀ	FORMA MOLECOLARE DI FTLD	NOTE
C9ORF72	Traffico endosomiale, autofagia	AD	FTLD-TDP	Forma genetica più frequente a livello globale
GRN	Fattore di crescita, infiammazione	AD	FTLD-TDP	Forma genetica più frequente in Italia
MAPT	Citoscheletro (microtubuli)	AD	FTLD-tau	
VCP	Proteostasi, autofagia	AD	FTLD-TDP	Gene associato alla rara entità IBMPFD (miopatia con corpi inclusi, malattia di Paget dell'osso e demenza frontotemporale)
CHMP2B	Traffico endosomiale	AD	FTLD-UPS (ubiquitin proteasome system)	Forma di FTD genetica che caratterizza un ampio pedigree danese
SQSTM1	Proteostasi, autofagia	AD	FTLD-TDP	Causa rara
TBK1	Immunità innata	AD	FTLD-TDP	Causa rara, più frequentemente associata a SLA
TARDBP	Metabolismo RNA/DNA	AD	FTLD-TDP	Causa rara, più frequentemente associata a SLA

Note: AD, autosomica dominante

la proteina progranulina, un fattore di crescita con funzioni nell'ambito della infiammazione. Le sue mutazioni causano la malattia mediante un meccanismo di aploinsufficienza, in quanto la proteina mutata viene degradata precocemente causando così un complessivo deficit della funzione della proteina fisiologica (Amin et al., 2022). Mutazioni di *GRN* causano soprattutto bvFTD, non sono associate in maniera epidemiologicamente rilevante alla SLA e costituiscono la prima causa genetica di FTD in Italia (Convery et al., 2019).

Il terzo gene principale è *MAPT*, che codifica per la proteina tau. Essa svolge un ruolo rilevante per la stabilizzazione dei microtubuli, componenti essenziali del citoscheletro neuronale. Le mutazioni di *MAPT* causano la patologia mediante perdita del legame della tau con i microtubuli, che destabilizza i microtubuli stessi, e/o mediante la formazione di aggregati tossici di tau aventi la propensione a propagarsi in maniera simil-prionica (Götz et al., 2019). Le forme di FTD dovute a mutazioni di *MAPT* comprendono spesso elementi parkinsoniani (rigido-acinetici) (Convery et al., 2019).

Esistono poi alcuni geni minori, anch'essi con ereditarietà autosomica dominante. *CHMP2B* causa una forma genetica di FTD presente in un ampio pedigree danese

(Skibinski et al., 2005). *VCP* causa una peculiare forma di FTD associata a miopatia con corpi inclusi (IBM) e malattia di Paget dell'osso (IBMPFD) (Watts et al., 2004). Mutazioni di *SQSTM1* (codificante per la proteina p62) sono una causa rara di FTD e/o SLA (Rubino et al., 2012). Infine, i geni *TBK1* (codificante per una proteina coinvolta nella risposta immunitaria innata) e *TARDBP* (il gene della proteina TDP-43, che ha un ruolo nel metabolismo di RNA e DNA e costituisce la principale componente delle inclusioni intracitoplasmatiche neuronali nella FTLD-TDP e nella SLA) possono causare FTD, ma sono più frequentemente responsabili di SLA (Van Deerlin et al., 2008; Cirulli et al., 2015).

Con la importante eccezione della espansione esanucleotidica di *C9ORF72*, che richiede tecniche analitiche specifiche per essere identificata, una ampia parte delle altre alterazioni geniche causanti FTD consiste in mutazioni puntiformi che oggi possono essere riconosciute mediante sempre più largamente disponibili tecniche di next-generation sequencing. Queste ultime consentono di analizzare simultaneamente un pannello contenente i diversi geni causativi di FTD. Ciò viene effettuato soprattutto in casi di FTD con storia familiare positiva o con esordio precoce, ma l'analisi genetica è giustificata nella

**TABELLA 2** Principali biomarcatori neurochimici della FTD

BIOMARCATORE	LIQUIDO BIOLOGICO	SIGNIFICATO
A-beta-42 e ratio A-beta-42/A-beta-40	Liquor, sangue (plasma)	Un livello normale (cioè non ridotto) suggerisce assenza di amiloidosi A-beta e pertanto supporta indirettamente una diagnosi di FTD in opposizione a AD.
T-tau	Liquor, sangue (plasma)	Un livello normale (cioè non aumentato) suggerisce assenza di neurodegenerazione alzheimeriana e pertanto supporta indirettamente una diagnosi di FTD in opposizione a AD. Tuttavia livelli elevati di T-tau possono essere riscontrati in FTD per effetto di generica neurodegenerazione.
P-tau	Liquor, sangue (plasma)	Un livello normale (cioè non aumentato) suggerisce assenza di patologia tau alzheimeriana e pertanto supporta indirettamente una diagnosi di FTD. Tuttavia livelli aumentati di P-tau possono essere riscontrati anche nella FTD, soprattutto in caso di sottostante patologia tau (FTLD-tau).
NFL	Liquor, sangue (plasma/siero)	La FTD è caratterizzata da livelli di NFL più elevati rispetto all'AD, ma il marcatore non consente una distinzione nel singolo paziente. Più utile è NFL per discriminare tra FTD e sindromi psichiatriche non neurodegenerative, nelle quali i livelli di NFL non sono elevati.
Progranulina	Plasma, liquor	I livelli (liquorali ma soprattutto plasmatici) di progranulina sono ridotti nelle forme di FTD dovute a mutazioni del corrispondente gene, <i>GRN</i> . Questo dosaggio può essere utilizzato come screening prima dell'analisi genetica, inoltre consente di riconoscere casi dovuti ad alterazioni genetiche non individuate dai comuni metodi di indagine genetica e di attribuire un significato di patogenicità a varianti geniche di incerto significato di <i>GRN</i> .
Poli-GP	Liquor	Questo poli-dipeptide è rilevabile nel liquor dei pazienti con FTD (e/o SLA) dovuta a espansione esanucleotidica del gene <i>C9ORF72</i> , pertanto permette di riconoscere queste forme alternativamente alla analisi genetica, e teoricamente è in grado di riconoscere anche eventuali casi di mosaicismo aventi analisi genetica su sangue periferico negativa. I livelli di poli-GP non sono associati a caratteristiche fenotipiche della malattia. Ad oggi non è disponibile un saggio su sangue. Gli altri poli-dipeptidi sono più difficilmente analizzabili.
TDP-43?	Liquor? Sangue?	La proteina è presente nel plasma in quantità nettamente superiore rispetto al liquor e probabilmente anche quella presente nel liquor è in prevalenza di provenienza plasmatica. I livelli liquorali e plasmatici della proteina non sono associati alla sottostante patologia TDP-43 e pertanto non differenziano attendibilmente la FTD da altre condizioni e la FTLD-TDP dalla FTLD-tau. Ad oggi manca un saggio che quantifichi i livelli, liquorali o plasmatici, della forma patologica di TDP-43. È stato proposto un saggio di RT-QuIC per TDP-43 nel liquor, ma sono necessarie conferme.

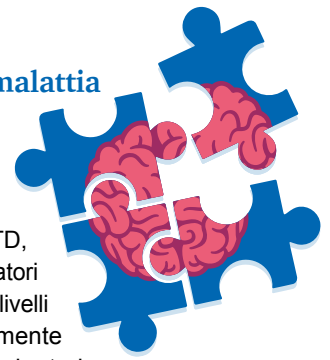
Note: AD, malattia di Alzheimer

FTD anche in casi apparentemente sporadici, essendo possibile l'evenienza di forme genetiche di FTD in assenza di evidente storia familiare di malattia. L'analisi genetica nella FTD acquisirà con alta probabilità una ancora maggiore rilevanza in futuro con l'ampliarsi delle possibilità terapeutiche riservate a specifiche forme genetiche, attualmente riguardanti l'ambito delle sperimentazioni cliniche ma in futuro, auspicabilmente, riguardanti il più vasto ambito della comune pratica clinica. Analoghe considerazioni possono essere applicate alla analisi genetica dei familiari asintomatici di pazienti con forme genetiche

di FTD, per i quali si aggiunge però la raccomandazione di svolgere un counselling anche psicologico prima della effettuazione della indagine.

🕒 BIOMARCATORI DI MALATTIA

Nell'ambito della FTD, lo studio dei biomarcatori è un'area in rapido sviluppo. Con il termine di biomarcatori si fa riferimento prevalentemente ai biomarcatori neurochimici, cioè molecole, soprattutto proteiche, i cui livelli possono essere quantificati nei liquidi biologici e risultano alterati in



condizioni patologiche. I biomarcatori possono avere funzione diagnostica, differenziando una determinata malattia dalla condizione di salute o da altre malattie clinicamente simili, e/o funzione prognostica, informando per esempio sulla futura sopravvivenza. Essi sono anche importanti dal punto di vista della ricerca in quanto possono aiutare a fare luce su alcuni meccanismi di malattia. Inoltre, in ambito di ricerca clinica, possono essere utilizzati per stratificare i pazienti negli studi sperimentali di nuovi farmaci e per verificare e misurare l'efficacia di tali farmaci. In ambito diagnostico, idealmente i biomarcatori dovrebbero supportare la differenziazione della FTD dalle altre forme di demenza, ma sarebbe anche importante distinguere tra loro le principali forme neuropatologiche di FTD, ovvero quella dovuta a degenerazione frontotemporale (FTLD) con patologia TDP-43 (FTLD-TDP) e quella dovuta a FTLD con patologia tau (FTLD-tau): questo perché le due forme hanno presumibilmente una diversa patogenesi e in un futuro auspicabilmente vicino dovranno essere trattate con farmaci disease-modifying differenti (Grossman et al., 2023).

Il liquido biologico di elezione per l'analisi dei biomarcatori nella FTD è il liquor, a causa della sua contiguità con il tessuto nervoso colpito. Trattasi di un liquido con funzioni di protezione meccanica del sistema nervoso centrale, di supporto metabolico e di eliminazione di cataboliti, presente in una quantità di circa 150 mL che viene ricambiata con un tasso di circa 20 mL/ora. Il liquor è prodotto dai plessi coroidei dei ventricoli cerebrali e viene riassorbito principalmente attraverso le granulazioni aracnoidee della volta cranica e vie di drenaggio contigue alle radici spinali. Viene prelevato in piccola quantità (alcuni mL) mediante rachicentesi o puntura lombare, procedura che viene effettuata senza rilevanti rischi dopo avere escluso alcune controindicazioni (soprattutto presenza di rilevanti masse intracraniche, anomalia di Arnold-Chiari, alterazioni della coagulazione), preferibilmente con ago cosiddetto atraumatico per minimizzare il rischio di successiva cefalea (Wright et al., 2012).

Ad oggi non esistono specifici biomarcatori liquorali per la FTD in generale (TABELLA 2). Esistono invece biomarcatori specifici per la malattia di Alzheimer, che possono indirettamente essere di aiuto nella diagnosi della FTD. Trattasi dei peptidi amiloidi A-beta-42 e A-beta-40, che sono frammenti derivati dalla proteina precursore dell'amiloide (APP), e della proteina tau, misurata nella sua totalità (tau totale, T-tau) e nella sua forma fosforilata (P-tau), principalmente al residuo aminoacidico 181 (P-tau181). La malattia di Alzheimer è caratterizzata da livelli liquorali ridotti di peptide A-beta-42 e, in maniera più strettamente correlata con la neuropatologia, da livelli ridotti della ratio A-beta-42/A-beta-40, che riflettono la amiloidosi A-beta cerebrale (placche amiloidi), nonché da livelli elevati di P-tau e T-tau, che riflettono rispettivamente la patologia tau (grovigli neurofibrillari) e la neurodegenerazione. In un

caso di demenza nel quale si ponga la questione della diagnosi differenziale tra AD e FTD, livelli alterati di questi biomarcatori sono suggestivi di AD, mentre livelli normali supportano indirettamente una diagnosi di FTD (Skillbäck et al., 2015). L'uso di questi biomarcatori è particolarmente importante in due specifiche situazioni:

1. La cosiddetta variante comportamentale di AD, che "mima" clinicamente una FTD: in presenza di una sindrome cognitivo-comportamentale di tipo frontale, un profilo alzheimeriano dei suddetti biomarcatori suggerisce che la sottostante patologia sia in effetti l'AD (Ossenkoppele et al., 2022);
2. La forma logopenica di afasia primaria progressiva (lvPPA), che, pur somigliando fenotipicamente alle forme di afasia primaria progressiva dovute a FTLD, è in genere dovuta a patologia Alzheimer e presenta appunto un profilo di biomarcatori di tipo alzheimeriano (Santangelo et al., 2015).

Grazie agli sviluppi tecnologici avvenuti negli ultimi 10 anni, i biomarcatori liquorali descritti possono ora essere misurati anche nel sangue (plasma) (TABELLA 2), ove sono presenti in concentrazioni assai inferiori. Ciò comporta evidenti vantaggi in termini di ridotta invasività, semplicità di prelievo, aumento dei pazienti testabili e ripetibilità nel tempo (Teunissen et al., 2022). Mentre la T-tau plasmatica è solo lievemente aumentata nell'AD rispetto ad altre condizioni (Mattsson et al., 2016), la ratio A-beta-42/A-beta-40 plasmatica è ridotta nell'AD in maniera analoga (seppur meno marcata) alla controparte liquorale, pertanto permette di riconoscere i soggetti con amiloidosi A-beta cerebrale e con ciò affetti da AD (Vergallo et al., 2019). Anche in questo caso, la diagnosi di FTD è indirettamente supportata da livelli di ratio A-beta-42/A-beta-40 plasmatica non ridotti, ovvero simili a quelli dei soggetti sani. Tuttavia il marcatore per il quale il trasferimento da liquor a sangue ha avuto il maggiore successo è la P-tau (fosforilata in posizione 181 oppure in altre posizioni, ovvero 217 o 231), i cui livelli plasmatici sono fortemente associati alla patologia AD e differenziano bene l'AD, caratterizzata da livelli aumentati, dalla FTD, caratterizzata da livelli normali, dato confermato anche da studi con verifica neuropatologica (Janelidze et al., 2023). Un altro biomarcatore valido per la FTD è il neurofilamento. I neurofilamenti sono filamenti intermedi che costituiscono la componente preponderante del citoscheletro degli assoni, soprattutto dei grandi assoni mielinizzati. Essi svolgono primariamente funzioni strutturali, consentendo per esempio la crescita in senso radiale degli assoni in via di sviluppo e la interazione tra il citoscheletro ed altre componenti cellulari, ma probabilmente anche altri ruoli, incluso l'ambito sinaptico. I neurofilamenti sono composti da 4 unità, di cui tre (catene leggera (NFL),



intermedia (NFM) e pesante (NFH)) comuni al sistema nervoso centrale e a quello periferico, e una diversa per il sistema nervoso centrale (alfa-internexina) e per il sistema nervoso periferico (periferina). L'unità più studiata come biomarcatore è NFL. Esso fuoriesce dal citoplasma assonale in condizioni di danno assonale acuto o cronico ed avente varia patogenesi (degenerativa, traumatica, infiammatoria, vascolare ecc.). Per effetto di ciò, i livelli liquorali di NFL aumentano in confronto alla condizione normale, segnalando appunto la presenza di un processo patologico a carico degli assoni. Grazie alla evoluzione tecnologica, da alcuni anni è possibile misurare NFL anche a livello del sangue periferico (plasma/siero), nel quale il marcatore giunge, in quantità nettamente inferiore rispetto al liquor, a partire dal liquor stesso o direttamente dagli assoni danneggiati, mantenendo, seppur in un range di concentrazioni assai inferiore, una differenza tra condizioni di danno/degenerazione assonale e la condizione fisiologica (Verde et al., 2021). Pur essendo NFL, per i motivi sopra illustrati, un marcatore aspecifico di danno assonale, la sua misurazione nel liquor o, più facilmente, nel sangue può essere di aiuto nella diagnosi della FTD, in quanto questa entità è caratterizzata da livelli in genere più elevati rispetto alla malattia di Alzheimer. La differenza non netta di concentrazione di NFL tra le due patologie, tuttavia, rende poco decisiva la misurazione di NFL nella diagnosi differenziale di casi singoli (Illán-Gala et al., 2021). Più utile può essere la quantificazione di NFL, anche in questo caso soprattutto nel sangue per motivi pratici, per la diagnosi differenziale, clinicamente rilevante, tra FTD e sindromi psichiatriche non neurodegenerative, nelle quali i livelli di NFL tendono ad essere nettamente inferiori, e sovrapponibili a quelli dei soggetti sani, mancando la componente di degenerazione assonale (Al Shweiki et al., 2019). Un altro importante impiego di NFL come biomarcatore nella FTD, nonché in altre malattie neurologiche, è l'uso come marcatore farmacodinamico, reso possibile da misurazioni ripetute nel tempo, che consente di riconoscere e misurare la risposta a terapie, farmacologiche o di altro tipo, attualmente soprattutto sperimentali, aventi l'obiettivo di contrastare la degenerazione assonale in atto. Per la forma genetica di FTD dovuta a mutazione di GRN esiste un biomarcatore specifico rappresentato dai livelli, plasmatici e meno frequentemente liquorali, della progranulina. In accordo con il fatto che le mutazioni di GRN causano la patologia mediante un meccanismo di aploinsufficienza, i livelli della proteina sono diminuiti in casi dovuti a tali mutazioni (Ghidoni et al., 2008). Il dosaggio plasmatico della progranulina può pertanto costituire, anche a seconda delle disponibilità tecniche di un determinato centro, un livello di indagine preliminare rispetto alla analisi genetica. Inoltre tale saggio neurochimico consente di identificare casi di FTD dovuti ad alterazioni geniche di GRN diverse dalle mutazioni puntiformi rilevate dai comuni metodi di indagine genetico-molecolare, nonché

di attribuire una valenza di patogenicità a varianti geniche di incerto significato identificate dalla analisi genetica.

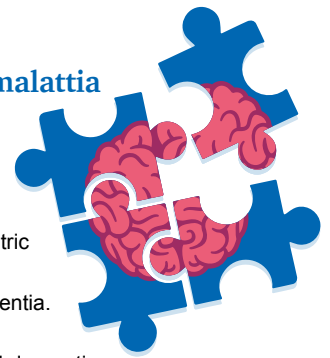
Anche per la forma di FTD causata da espansione esanucleotidica di *C9ORF72* esiste un biomarcatore specifico, costituito dai livelli liquorali del poli-dipeptide poli-GP, che risultano più facilmente quantificabili rispetto a quelli degli altri poli-dipeptidi. Questo marcatore è tuttavia misurabile solo nel liquor ed il saggio è tecnicamente complesso. Livelli liquorali elevati (in effetti, semplicemente misurabili) di poli-GP caratterizzano, con alta sensibilità e specificità, tutti i pazienti con FTD (e/o SLA) dovuta a espansione di *C9ORF72*, nonché i portatori asintomatici/presintomatici di tale alterazione genica, senza consistenti relazioni con caratteristiche fenotipiche (Lehmer et al., 2017). Il saggio può costituire una alternativa alla analisi genetica, o un passaggio preliminare rispetto ad essa, e teoricamente consente di individuare eventuali casi di mosaicismi nei quali la analisi genetica, condotta su leucociti circolanti, risulterebbe normale.

Al contrario, poco consistente è, ad oggi, il ruolo della proteina TDP-43 come biomarcatore della FTD (nonché della SLA), a dispetto della sua rilevanza neuropatologica e patogenetica. I livelli liquorali o ematici della proteina, infatti, non sono rilevantemente alterati in condizioni di malattia, non differiscono significativamente tra FTLD-TDP e FTLD-tau e non sono associati a particolari caratteristiche fenotipiche. Inoltre la proteina è presente nel sangue in misura molto più abbondante che nel liquor, e probabilmente anche la proteina misurabile nel liquor è in larga parte di provenienza ematica (Feneberg et al., 2014). È però possibile che un ruolo rilevante di TDP-43 come biomarcatore della FTD emerga qualora vengano in futuro sviluppate tecnologie di laboratorio in grado di rilevare e quantificare nel liquor e nel sangue forme alterate della proteina specifiche della patologia. In effetti è stato proposto un saggio di RT-QuIC (real-time quaking-induced conversion) per TDP-43 nel liquor, in analogia con la tecnica ormai ampiamente impiegata per la rilevazione neurochimica ex vivo della proteina prionica nelle encefalopatie spongiformi. Tale saggio si è dimostrato in grado di riconoscere efficacemente casi di FTD o SLA aventi patologia TDP-43 (in quanto portatori di mutazioni di *C9ORF72*, *TARDBP* o *GRN*) (Scialò et al., 2020); sono tuttavia necessarie conferme da ulteriori studi indipendenti.



Nonostante l'importanza neuropatologica e patogenetica, la proteina TDP-43, ad oggi, sembrerebbe non avere un ruolo consistente come biomarcatore nella FTD (o nella SLA)





Bibliografia

- Al Shweiki MR, Steinacker P, Oeckl P, et al. Neurofilament light chain as a blood biomarker to differentiate psychiatric disorders from behavioural variant frontotemporal dementia. *J Psychiatr Res*. 2019 Jun;113:137-140.
- Amin S, Carling G, Gan L. New insights and therapeutic opportunities for progranulin-deficient frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurobiol*. 2022 Feb; 72: 131-139.
- Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature*. 2006 Aug 24; 442(7105): 916-919.
- Balendra R, Isaacs AM. C9orf72-mediated ALS and FTD: multiple pathways to disease. *Nat Rev Neurol*. 2018 Sep; 14(9): 544-558.
- Cirulli ET, Lasseigne BN, Petrovski S, et al. Exome sequencing in amyotrophic lateral sclerosis identifies risk genes and pathways. *Science*. 2015 Mar 27;347(6229):1436-1441.
- Convery R, Mead S, Rohrer JD. Review: Clinical, genetic and neuroimaging features of frontotemporal dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2019 Feb; 45(1): 6-18.
- DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011 Oct 20; 72(2): 245-256.
- Feneberg E, Steinacker P, Lehnert S, et al. Limited role of free TDP-43 as a diagnostic tool in neurodegenerative diseases. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014 Sep; 15(5-6): 351-356.
- Ghidoni R, Benussi L, Glionna M, et al. Low plasma progranulin levels predict progranulin mutations in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2008 Oct 14; 71(16): 1235-1239.
- Götz J, Halliday G, Nisbet RM. Molecular Pathogenesis of the Tauopathies. *Annu Rev Pathol*. 2019 Jan 24; 14: 239-261.
- Grossman M, Seeley WW, Boxer AL, et al. Frontotemporal lobar degeneration. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Aug 10; 9(1): 40.
- Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*. 1998 Jun 18; 393(6686): 702-705.
- Illán-Gala I, Lleó A, Karydas A, et al. Plasma Tau and Neurofilament Light in Frontotemporal Lobar Degeneration and Alzheimer Disease. *Neurology*. 2021 Feb 2;96(5): e671-e683.
- Janelidze S, Bali D, Ashton NJ, et al. Head-to-head comparison of 10 plasma phospho-tau assays in prodromal Alzheimer's disease. *Brain*. 2023 Apr 19; 146(4): 1592-1601.
- Lehmer C, Oeckl P, Weishaupt JH, et al. Poly-GP in cerebrospinal fluid links C9orf72-associated dipeptide repeat expression to the asymptomatic phase of ALS/FTD. *EMBO Mol Med*. 2017 Jul; 9(7): 859-868.
- Mattsson N, Zetterberg H, Janelidze S, et al. Plasma tau in Alzheimer disease. *Neurology*. 2016 Oct 25; 87(17): 1827-1835.
- Ossenkoppele R, Singleton EH, Groot C, et al. Research Criteria for the Behavioral Variant of Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2022 Jan 1; 79(1): 48-60.
- Renton AE, Majounie E, Waite A, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*. 2011 Oct 20; 72(2): 257-268.
- Rubino E, Rainero I, Chiò A, et al. SQSTM1 mutations in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2012 Oct 9; 79(15): 1556-1562.
- Santangelo R, Coppi E, Ferrari L, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers can play a pivotal role in the diagnostic work up of primary progressive aphasia. *J Alzheimers Dis*. 2015; 43(4): 1429-1440.
- Scialò C, Tran TH, Salzano G, et al. TDP-43 real-time quaking induced conversion reaction optimization and detection of seeding activity in CSF of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia patients. *Brain Commun*. 2020 Sep 14; 2(2): fcaa142.
- Skibinski G, Parkinson NJ, Brown JM, et al. Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nat Genet*. 2005 Aug; 37(8): 806-808.
- Skillbäck T, Farahmand BY, Rosén C, et al. Cerebrospinal fluid tau and amyloid- β 1-42 in patients with dementia. *Brain*. 2015 Sep; 138(Pt 9): 2716-2731.
- Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *Lancet Neurol*. 2022 Jan; 21(1): 66-77.
- Van Deerlin VM, Leverenz JB, Bekris LM, et al. TARDBP mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology: a genetic and histopathological analysis. *Lancet Neurol*. 2008 May; 7(5): 409-416.
- Verde F, Otto M, Silani V. Neurofilament Light Chain as Biomarker for Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. *Front Neurosci*. 2021 Jun 21; 15: 679199.
- Vergallo A, Mégret L, Lista S, et al. Plasma amyloid β 40/42 ratio predicts cerebral amyloidosis in cognitively normal individuals at risk for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2019 Jun; 15(6): 764-775.
- Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet*. 2004 Apr; 36(4): 377-381.
- Wright BL, Lai JT, Sinclair AJ. Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: a practical review. *J Neurol*. 2012 Aug; 259(8): 1530-1545.



IN BREVE

La demenza frontotemporale (FTD) è una malattia neurodegenerativa eterogenea e complessa, con diversi fenotipi clinici e cause patologiche. Questo articolo fornisce una panoramica dei sottotipi clinici di FTD e dell'imaging strutturale e funzionale correlato, con particolare riferimento alle caratteristiche di neuroimaging essenziali per una diagnosi differenziale accurata. Inoltre, riporta le recenti raccomandazioni europee per una diagnosi delle malattie neurodegenerative, con particolare enfasi sul ruolo della PET con FDG nella diagnosi precoce e nella distinzione tra FTD e altre forme di demenza. Infine, esplora l'applicazione di tecniche avanzate di RM nel caratterizzare le alterazioni cerebrali nella FTD e l'importanza della "connettomica" nel comprendere i modelli di progressione della malattia.

GLI AUTORI

Federica Agosta^{1,2,5}, Massimo Filippi¹⁻⁵

1. *Neuroimaging Research Unit, Divisione di Neuroscienze,*
2. *Unità di Neurologia,*
3. *Unità Neuroriabilitazione,*
4. *Servizio di Neurofisiologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano;*
5. *Università Vita-Salute San Raffaele, Milano*

Demenza frontotemporale

NEUROIMAGING DIAGNOSTICO

La demenza frontotemporale (FTD) è una malattia neurodegenerativa complessa ed eterogenea, caratterizzata da molteplici fenotipi clinici e cause patologiche differenti. È probabilmente la causa più comune di demenza nelle persone sotto i 60 anni. Clinicamente, le sindromi più tipiche sono la variante comportamentale della FTD (bvFTD), in cui sono interessate la personalità e la cognizione sociale, e l'afasia primaria progressiva (PPA), in cui si verificano deficit linguistici. Tuttavia, è possibile che la FTD si presenti come disturbo motorio, manifestandosi spesso come uno dei disturbi parkinsoniani atipici, la paralisi sopranucleare progressiva (PSP) o la sindrome corticobasale (CBS), oppure come sclerosi laterale amiotrofica (ALS). Oltre all'eterogeneità clinica, la neuropatologia sottostante di queste condizioni è molteplice, di solito associata a inclusioni contenenti tau, TDP-43 o FUS, sebbene ciascuna di queste possa essere ulteriormente suddivisa in diversi sottotipi. Inoltre, mentre circa due terzi delle persone hanno una forma sporadica, circa un terzo ha una causa genetica con mutazioni nei geni *C9orf72*, progranulina (*GRN*) e *MAPT*, tra i più comuni. Il processo diagnostico è dunque complicato da questa eterogeneità. Biomarcatori affidabili sono essenziali per discriminare meglio tra FTD e altre forme di demenza, principalmente la malattia di Alzheimer (AD), e di prevedere la progressione della malattia. Dato che le diverse patologie sottostanti richiedono probabilmente interventi farmacologici specifici, biomarcatori robusti saranno inoltre importanti per la selezione dei pazienti con specifici sottotipi di FTD candidabili ai futuri trattamenti farmacologici. In questa breve revisione sottolineiamo la crescente

disponibilità e le potenziali applicazioni di biomarcatori di neuroimaging strutturale e funzionale nella FTD sporadica e genetica.

◉ RM STRUTTURALE PER LA DIFFERENZIAZIONE DEI SOTTOTIPI DI FTD^{1,2}

Variante comportamentale della FTD (bvFTD)

La bvFTD è caratterizzata da atrofia prevalente delle regioni frontali e temporali, tipicamente con un gradiente anteriore-posteriore. L'atrofia cerebrale include la corteccia fronto-mediale, i gangli della base, l'insula anteriore, il talamo, il cingolo anteriore, e la corteccia orbitofrontale. Spesso è presente anche un'atrofia mesiotemporale, sebbene tipicamente meno pronunciata rispetto all'AD e più spesso asimmetrica. Tuttavia, il quadro di atrofia osservato nella bvFTD può variare in base alla patologia sottostante (cioè tau versus TDP-43). Gli studi sui pazienti con bvFTD dovuta a tauopatia mostrano un'atrofia della corteccia prefrontale, del lobo temporale, del cingolo anteriore e dell'insula, che è tipicamente bilaterale ma con una leggera predominanza di atrofia a sinistra rispetto a destra. Nei casi estremi (ad esempio, la malattia di Pick), l'atrofia dei lobi frontali è così pronunciata da conferire loro un aspetto a "lama di coltello". I pazienti con bvFTD con patologia TDP-43 mostrano un'atrofia frontale, temporale e parietale, che tende ad essere asimmetrica (il lato predominante può essere qualsiasi). L'atrofia parietale è maggiore nei pazienti con bvFTD TDP-43, mentre

l'atrofia frontale nei casi dovuti a tauopatia è di solito maggiore rispetto a quella osservata nelle forme TDP-43. Longitudinalmente, i pazienti con bvFTD mostrano un tasso di aumento dell'atrofia nei lobi frontali e temporali, indipendentemente dalla patologia sottostante.

Afasia primaria progressiva nonfluente/agrammatica (nfvPPA)

La nfvPPA è una forma di FTD caratterizzata da deficit di produzione di parole ed eloquio difficoltoso e nonfluente, con risparmio della comprensione delle singole parole. Le immagini di RM mostrano un'atrofia focale asimmetrica del giro frontale inferiore e della regione peri-insulare, più frequentemente sul lato sinistro. Tuttavia, ci sono ampie variazioni nella gravità e nell'estensione posteriore dell'atrofia. Si osserva atrofia nel polo temporale, nel nucleo lentiforme, nel giro frontale medio, nella corteccia premotoria e nella corteccia prefrontale dorsolaterale, con diffusione al caudato e al talamo in stadi successivi. Longitudinalmente, il lobo frontale dei pazienti con nfvPPA mostra un tasso di atrofia elevato, due volte superiore persino ai pazienti con AD.

Afasia primaria progressiva variante semantica (svPPA)

Disturbo che colpisce la comprensione del linguaggio (perdendo il significato delle parole e delle immagini), la svPPA è caratterizzata da atrofia focale del polo temporale anteriore e, in particolare, del giro fusiforme, classicamente a sinistra. I pazienti con svPPA mostrano anche atrofia nell'area subcallosale sinistra, nell'amigdala, nell'ippocampo e nella corteccia peririnale. È tipica un'atrofia mesiotemporale asimmetrica, ma con la progressione della malattia di solito è coinvolto anche il lato controlaterale.

Variante temporale destra della FTD

La variante temporale destra della FTD è caratterizzata da atrofia del polo temporale destro. Rimane controverso se la variante temporale destra della FTD sia meno comune della svPPA tipicamente lateralizzata a sinistra. La variante temporale destra della FTD potrebbe essere sottodiagnosticata poiché si presenta con sintomi clinici meno evidenti.

Sindrome corticobasale (CBS) e paralisi sopranucleare progressiva (PSP)

I pazienti con CBS mostrano atrofia asimmetrica dei lobi frontali e parietali senza risparmio delle cortecce motorie e sensitive primarie, nonché dei gangli della base controlaterali al lato più colpito da rigidità e aprassia. Gli studi

di RM strutturale nei pazienti con PSP mostrano un'atrofia significativa del mesencefalo, particolarmente in confronto al ponte, che è più grave rispetto a quella osservata nella CBS. Questo quadro di atrofia, caratteristico della PSP, è stato descritto come il "segno del colibri" su immagini RM sagittali e il "segno di Mickey Mouse" su immagini assiali. I pazienti con PSP mostrano anche atrofia nel lobo frontale posteriore, nella corteccia premotoria, nell'area motoria supplementare, nel nucleo caudato e nel cervelletto. Longitudinalmente, i pazienti con CBS e PSP mostrano tassi accelerati di atrofia corticale e subcorticale, con atrofia più rapida nella CBS rispetto alla PSP.

FTD con sclerosi laterale amiotrofica (FTD-ALS)

I pazienti con FTD-ALS mostrano atrofia nei lobi frontali e temporali, nonché nel cingolo anteriore, nel lobo occipitale e nel giro precentrale, che è più grave nei pazienti con FTD-ALS rispetto ai pazienti con ALS senza sintomi di FTD.

Infine, nelle forme genetiche di FTD, le mutazioni *GRN* sono associate a un'atrofia frontotemporoparietale asimmetrica, le mutazioni *MAPT* sono associate a un coinvolgimento relativamente simmetrico dei lobi anteromediali-temporali e orbitofrontali, e l'espansione di *C9orf72* è associata ad atrofia simmetrica e diffusa con coinvolgimento del talamo e del cervelletto³. Tali pattern risultano essere evidenti anni prima della comparsa dei primi sintomi clinici⁴ e potrebbero essere utilizzati per predirne l'evoluzione⁵.

◎ IMAGING MOLECOLARE IN FTD^{1,2}

La maggior parte degli studi di imaging molecolare nella FTD sono stati eseguiti con FDG-PET. I pazienti con bvFTD mostrano ipometabolismo frontale simmetrico, anche in assenza di atrofia visivamente evidente su immagini RM, che in seguito si diffonde al cingolo anteriore, al lobo parietale e al lobo temporale. Anche i gangli della base, l'insula e il talamo hanno mostrato ipometabolismo nei pazienti con bvFTD.

I pazienti con nfvPPA mostrano un ipometabolismo corticale frontale asimmetrico (di solito più a sinistra che a destra) nell'emisfero dominante per il linguaggio, inclusa l'area di Broca. È interessante notare che i pazienti mancini possono mostrare un quadro inverso, con un ipometabolismo frontale più a destra che a sinistra. Gli studi di FDG-PET nella svPPA hanno identificato un metabolismo ridotto nel lobo temporale anteriore sinistro associato ad un ipometabolismo meno significativo nel lobo frontale rispetto ad altre forme di FTD. Gli studi di





FDG-PET nella CBS mostrano un ipometabolismo asimmetrico nei lobi frontali posteriori, nel lobulo paracentrale, nella corteccia sensorimotoria, nel talamo, nei gangli della base, nel cingolo medio e nel lobo parietale, mentre gli studi nella PSP mostrano un ipometabolismo notevole della corteccia prefrontale, del caudato, del pallido, del talamo, del mesencefalo e del nucleo subtalamico. L'ipometabolismo talamico nei pazienti con PSP è stato associato ad un aumento dell'instabilità posturale e delle cadute.

I pazienti con FTD-ALS mostrano ipometabolismo nel lobo frontale, nel lobo temporale superiore, nel lobo parietale, nel lobo occipitale e nell'insula, che è più grave nella FTD-ALS rispetto alla ALS senza compromissione cognitiva e/o comportamentale.

Per quanto riguarda i sottotipi genetici, le mutazioni *GRN* sono associate a ipometabolismo asimmetrico nelle regioni cerebrali frontali e temporali, ALS e/o FTD risultante da espansioni *C9orf72* è associata ad ipometabolismo nel sistema limbico, nei gangli della base e nel talamo, e le mutazioni *MAPT* sono associate a ipometabolismo nel lobo temporale mediale e nelle corteccie frontale e parietale.

🕒 **IL NEUROIMAGING IN FTD IN ACCORDO CON LE RECENTI "EUROPEAN INTERSOCIETAL RECOMMENDATIONS FOR THE BIOMARKER-BASED DIAGNOSIS OF NEUROCOGNITIVE DISORDERS"**

Recentemente, esperti di 11 società e organizzazioni scientifiche europee e un'associazione di pazienti (Alzheimer Europe) hanno collaborato per definire un percorso diagnostico basato sul profilo dei sintomi manifestati da ogni singolo paziente per identificare correttamente e precocemente il soggetto affetto da AD e distinguerla da altre malattie neurodegenerative, inclusa la FTD⁶. Il percorso diagnostico è stato sviluppato sulla base della letteratura scientifica e dell'esperienza pratica degli specialisti (**FIGURA 1**).

Il panel è risultato fortemente concorde sull'uso della FDG-PET quando l'ipotesi causale è la FTD⁶. In aggiunta alla valutazione clinica e alla RM cerebrale strutturale, è richiesto un quadro tipico e distintivo di ipometabolismo per confermare la diagnosi di FTD e concludere la valutazione diagnostica. Al contrario, una FDG-PET normale rende altamente improbabile un disturbo neurodegenerativo. Il panel è risultato inoltre fortemente concorde nell'indica-



Il panel europeo indica l'utilizzo di un biomarcatore liquorale di seconda linea, nei casi in cui la FDG-PET mostri un quadro di ipometabolismo atipico per la demenza frontotemporale



re l'uso di un biomarcatore di seconda linea (biomarcatori liquorali) quando la FDG-PET mostra un quadro di ipometabolismo atipico per la FTD (ad esempio, coinvolgente anche le regioni posteriori). Un profilo liquorale A+T+ (cioè presenza di amiloidosi e patologia tau) favorirà la diagnosi di AD manifestantesi con sintomi comportamentali frontali, disecutivi o logopenici. Nel caso in cui i risultati dei biomarcatori del liquor siano inequivocabili per amiloidosi isolata senza tauopatia (cioè A+T-), è probabile che l'amiloidosi sia un reperto incidentale o una copatologia con un'altra causa molecolare che guida principalmente i sintomi cognitivi (ad esempio, TDP-43). La FDG-PET è stata raccomandata anche quando l'ipotesi causale è una tauopatia motoria all'interno dello spettro della FTD⁶. La ragione per questa scelta è il valore predittivo negativo per la neurodegenerazione nel caso di una PET normale e l'alta correlazione tra pattern di ipometabolismo e diagnosi

differenziale. Tuttavia, nel caso della CBS, il riscontro di un quadro tipico di ipometabolismo asimmetrico di corteccia parietale e frontale, talamo e gangli della base, pur essendo coerente con CBS, dovrebbe indurre comunque ulteriori indagini per accertarne la causa. Il panel raccomanda fortemente l'uso di biomarcatori liquorali in questi casi per escludere una sottostante patologia AD, poiché questa malattia è l'alternativa più comune alla tauopatia motoria.

🕒 **TECNICHE AVANZATE DI RM NELLA FTD**

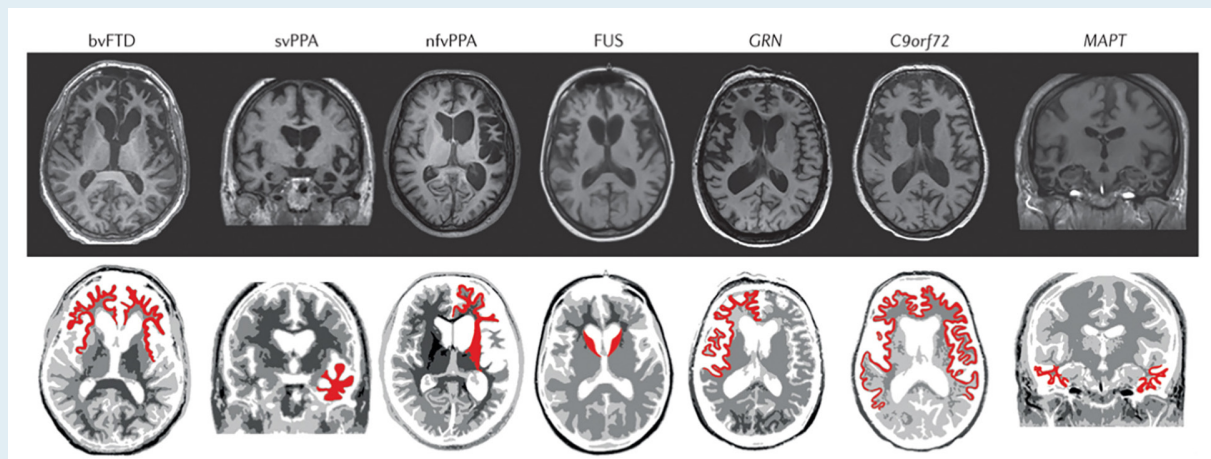
Alterazioni cerebrali nei pazienti con FTD sono state osservate anche mediante tecniche avanzate di RM, come l'imaging con il tensore di diffusione (DTI) e la RM funzionale (fMRI).

Gli studi di DTI nella bvFTD mostrano una ridotta integrità della sostanza bianca nel salience network, un insieme di regioni interconnesse che include il cingolo anteriore e l'insula, così come i tratti che collegano i lobi frontali e temporali, tra cui il fascicolo longitudinale superiore anteriore, il fascicolo longitudinale inferiore, il fascicolo fronto-occipitale inferiore, il fascicolo uncinato, il cingolo anteriore e parti del corpo calloso. La degenerazione della sostanza bianca nei pazienti con nvPPA è principalmente osservata nelle regioni con atrofia della sostanza grigia, inclusa la regione perisilviana sinistra, il giro frontale inferiore, l'insula e l'area motoria supplementare. Gli studi di DTI nei pazienti con svPPA hanno mostrato una significa-



FIGURA 1 Pattern caratteristici di atrofia della sostanza grigia (evidenziati in rosso) nei diversi sottotipi clinici e genetici della demenza frontotemporale (FTD)

I pazienti con variante comportamentale della FTD mostrano una prominente atrofia frontale, insulare e del cingolo anteriore. L'atrofia temporale tipica nella variante semantica dell'afasia primaria progressiva è asimmetrica (più spesso localizzata sul lato sinistro). I pazienti con variante nonfluente dell'afasia primaria progressiva mostrano un'atrofia frontale e insulare sinistra. Nei pazienti con patologia sottostante FUS, l'atrofia del nucleo caudato è pronunciata. I pazienti con mutazioni *GRN* mostrano spesso un'atrofia frontotemporoparietale asimmetrica. I pazienti con una espansione ripetuta di *C9orf72* presentano principalmente un'atrofia generalizzata e simmetrica. I pazienti con mutazioni *MAPT* mostrano un'atrofia temporale marcata e simmetrica.



Note: bvFTD, variante comportamentale della demenza frontotemporale; nvfPPA, variante nonfluente dell'afasia primaria progressiva; svPPA, variante semantica dell'afasia primaria progressiva.

Fonte: ottenuta con permesso di pubblicazione da Nat Rev Neurol, 2017. Imaging and fluid biomarkers in frontotemporal dementia. Meeter LH et al.

tiva perdita di integrità della sostanza bianca nell'uncinato sinistro, nel fascicolo longitudinale inferiore sinistro e nella regione paraippocampale sinistra, con i valori di integrità più bassi nel lobo temporale anteriore sinistro.

Nei pazienti con CBS, gli studi di DTI mostrano una perdita di integrità della sostanza bianca nelle regioni motorie del talamo, nei giri precentrale e postcentrale e nell'area motoria supplementare bilaterale. I pazienti con PSP mostrano alterazioni nel fascicolo longitudinale superiore, nel talamo, nel cingolo, nella corteccia motoria primaria, nell'area motoria supplementare e fronto-orbitale. È osservata anche una ridotta connettività strutturale nella rete cerebello-talamica nei pazienti con PSP.

Infine, i pazienti con FTD-ALS mostrano una ridotta integrità della sostanza bianca nei lobi frontali e temporali, corpo calloso, tratto corticospinale, fascicolo longitudinale inferiore, fascicolo frontale-occipitale inferiore e fascicolo uncinato, in associazione ad una più grave compromissione cognitiva e/o comportamentale⁷.

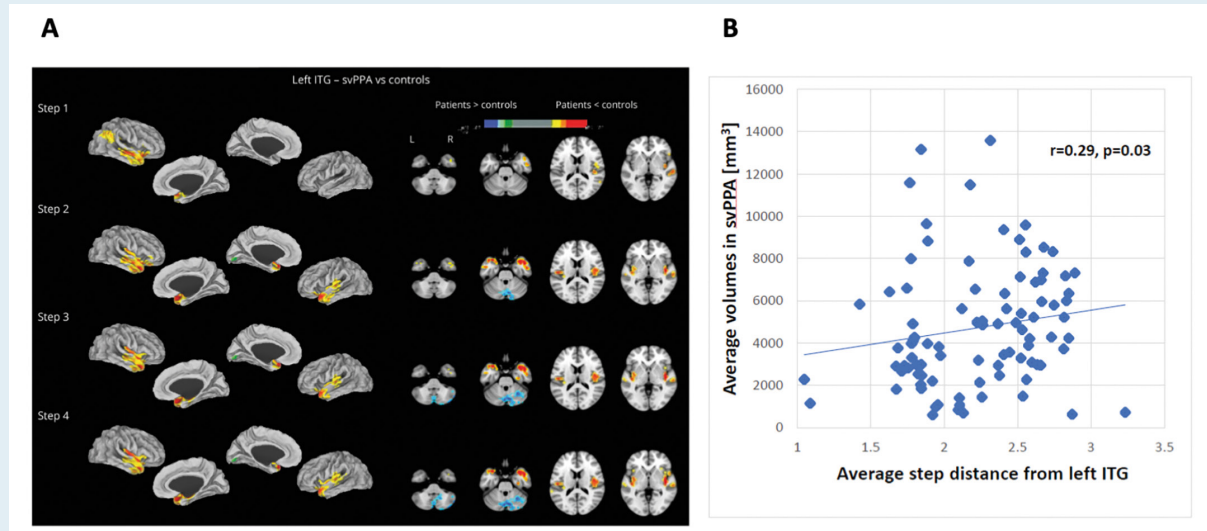
Gli studi sulla FTD genetica suggeriscono che le alterazioni a carico della sostanza bianca possano essere osservate fino a 30 anni prima dell'insorgenza dei sintomi⁴. Come per l'atrofia della sostanza grigia, sembrano esserci pattern

distinti di coinvolgimento precoce della sostanza bianca nei diversi gruppi: i portatori presintomatici di mutazione *MAPT* mostrano alterazioni nell'uncinato e nel cingolo paraippocampale, mentre i portatori di mutazione *GRN* mostrano coinvolgimento della capsula interna anteriore e posteriore. I portatori presintomatici di espansione *C9orf72* mostrano un precoce interessamento della sostanza bianca nelle regioni cerebrali posteriori.

Negli studi di fMRI in stato di riposo (resting-state fMRI), i pazienti con bvFTD mostrano una connettività significativamente ridotta tra le regioni del salience network, che predice il peggioramento dei sintomi comportamentali e della demenza, e cambiamenti nella connettività del default mode network. I pazienti con bvFTD mostrano anche una connettività internetwork interrotta e una perdita di regioni corticali "hub" nel lobo frontale. Gli studi di resting-state fMRI nella nvfPPA mostrano alterazioni nella rete del linguaggio, con particolare coinvolgimento delle aree inferiore frontale e insulare. I pazienti con svPPA mostrano invece una ridotta connettività funzionale del lobo temporale anteriore sinistro e del circuito frontolimbico, con un aumento della connettività nelle reti locali della corteccia prefrontale. Gli studi di connettività funzionale

FIGURA 2 Connettività cerebrale funzionale a riposo e relazione con l'accumulo di atrofia in FTD

(A) Differenze corticali e sottocorticali tra pazienti con svPPA e controlli sani anziani nella connettività funzionale a riposo del giro temporale inferiore (rosso-giallo = minore connettività funzionale, blu-verde = maggiore connettività funzionale). (B) Analisi di correlazione tra la distanza topologica media dal giro temporale inferiore nei soggetti sani giovani e il volume medio nei pazienti con svPPA per ciascuna delle 90 regioni della sostanza grigia dell'atlante AAL.



Note: GM, sostanza grigia; HC, controlli sani; ITG, giro temporale inferiore; L, emisfero sinistro; R, emisfero destro; svPPA, variante semantica dell'afasia progressiva primaria.

Fonte: ottenuta con permesso di pubblicazione da Neurology 2023. Functional Connectivity From Disease Epicenters in Frontotemporal Dementia. Agosta F et al.

nelle coorti presintomatiche implicano in particolare la presenza di precoci alterazioni del salience network e della rete del pulvinar mediale nei portatori di espansione *C9orf72*, del default mode network nei portatori di mutazione *MAPT* e di una rete frontoparietale nei portatori di mutazione *GRN*⁴.

LA “CONNETTOMICA” COME STRUMENTO PER DEFINIRE MODELLI DI PROGRESSIONE DELLA FTD

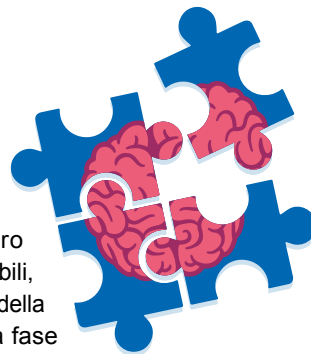
Similmente ad altre malattie neurodegenerative, le presentazioni della FTD possono essere concettualizzate come “sindromi di disconnessione” a causa della perturbazione dell'organizzazione architettonica delle reti cerebrali che provoca la perdita di un equilibrio efficiente tra la connettività cerebrale locale e globale, critico per un'integrazione efficace delle informazioni e una performance cognitiva e comportamentale adeguata⁸. Tale perturbazione partirebbe da epicentri specifici di neurodegenerazione, legati alla malattia, e successivamente diffonderebbe attraverso reti neurali altamente interconnesse, come suggerito dalla sovrapposizione tra i modelli di atrofia nei pazienti

con malattie neurodegenerative e le reti di connettività cerebrale nei soggetti sani. In questo contesto, la connettomica RM ha dimostrato una stretta relazione tra le reti di connettività cerebrale e l'accumulo di atrofia nella FTD, supportando un modello di diffusione della patologia basato sulla “rete” (FIGURA 2)^{9,10}.

CONCLUSIONI

In conclusione, la FTD rappresenta una complessa condizione nel panorama delle malattie neurodegenerative, con una vasta gamma di fenotipi clinici e sottotipi patologici. La sua eterogeneità pone una serie di sfide diagnostiche, per le quali l'utilizzo di biomarcatori affidabili diventa cruciale. La recente collaborazione europea per lo sviluppo di raccomandazioni diagnostiche biomarker-based rappresenta un importante passo avanti per l'implementazione dei biomarcatori nella pratica clinica, consentendo una valutazione più accurata e precoce.

L'impiego di tecniche avanzate di neuroimaging strutturale e funzionale offre un ulteriore livello di dettaglio nella caratterizzazione della patologia cerebrale associata alla FTD, consentendo una migliore comprensione dei



meccanismi sottostanti e dei modelli di progressione della malattia. La connettomica emerge come un promettente strumento per delineare i modelli di diffusione della patologia nella FTD, aprendo la strada a nuove prospettive nella diagnosi e nella gestione di questa complessa condizione neurodegenerativa. La mancanza di un tracciante validato per l'imaging TAU e TDP-43 rappresenta ancora una lacuna significativa, nonostante siano in corso studi in questa direzione.

Traccianti PET emergenti come l'¹¹C-UCB-J per l'imaging sinaptico potrebbero fornire indicatori precoci sensibili, evidenziando una diminuzione della densità sinaptica anche nella fase presintomatica; tuttavia sono necessari studi di imaging longitudinali multicentrici su larga scala per confermare tali osservazioni.

Bibliografia

1. Meeter LH, Kaat LD, Rohrer JD, van Swieten JC. Imaging and fluid biomarkers in frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol* 2017;13:406-419.
2. Haller S, Jager HR, Vernooij MW, Barkhof F. Neuroimaging in Dementia: More than Typical Alzheimer Disease. *Radiology* 2023;308:e230173.
3. Spinelli EG, Ghirelli A, Basaia S, et al. Structural MRI Signatures in Genetic Presentations of the Frontotemporal Dementia/Motor Neuron Disease Spectrum. *Neurology* 2021;97:e1594-e1607.
4. Russell LL, Rohrer JD. Defining the presymptomatic phase of frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol* 2023;36:276-282.
5. Bocchetta M, Todd EG, Bouzigues A, et al. Structural MRI predicts clinical progression in presymptomatic genetic frontotemporal dementia: findings from the GENetic Frontotemporal dementia Initiative cohort. *Brain Commun* 2023;5:fcad061.
6. Frisoni GB, Festari C, Massa F, et al. European intersocietal recommendations for the biomarker-based diagnosis of neurocognitive disorders. *Lancet Neurol* 2024;23:302-312.
7. Cividini C, Basaia S, Spinelli EG, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis-Frontotemporal Dementia: Shared and Divergent Neural Correlates Across the Clinical Spectrum. *Neurology* 2022;98:e402-e415.
8. Agosta F, Sala S, Valsasina P, et al. Brain network connectivity assessed using graph theory in frontotemporal dementia. *Neurology* 2013;81:134-143.
9. Agosta F, Spinelli EG, Basaia S, et al. Functional Connectivity From Disease Epicenters in Frontotemporal Dementia. *Neurology* 2023;100:e2290-e2303.
10. Shafiei G, Bazinet V, Dadar M, et al. Network structure and transcriptomic vulnerability shape atrophy in frontotemporal dementia. *Brain* 2023;146:321-336.



IN BREVE

Allo stato attuale per la demenza frontotemporale (FTD) non esistono terapie mirate in grado di modificare il decorso della malattia. Diverse classi di farmaci vengono comunemente impiegate per il controllo dei sintomi neuropsichiatrici della malattia. Lo sviluppo di nuovi trattamenti “disease modifying” per le forme genetiche di FTD è ancora in fase iniziale, con studi di fase 1/2 che stanno valutando diverse opzioni specificamente progettate per colpire la patologia sottostante. Nell’attesa dei risultati di questi lavori, gli sforzi della ricerca sono volti ad approfondire i numerosi aspetti ancora poco noti dei meccanismi patogenetici della FTD.

GLI AUTORI

**Francesca Buccellato^{1,2},
Marianna D’Anca², Andrea Arighi¹,
Daniela Galimberti^{1,2}**

1. *Fondazione IRCCS Ca’ Granda,
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano*

2. *Università di Milano*

Demenza frontotemporale

TERAPIA SINTOMATICA e PROSPETTIVE FUTURE

Per quanto riguarda i disturbi comportamentali, sia per la demenza frontotemporale (FTD) che per altre demenze, dalla letteratura emerge chiaramente che i sintomi neuropsichiatrici, più dei sintomi cognitivi comportino un maggior carico assistenziale per le famiglie di malati con demenza e sono i principali predittori di istituzionalizzazione del paziente. Pertanto, un trattamento efficace dei sintomi neuropsichiatrici potrebbe avere un enorme impatto non solo sulla qualità della vita dei pazienti, ma anche su quella di chi si occupa di loro.

Verranno di seguito descritti i farmaci sintomatici comunemente utilizzati e i farmaci “disease-modifying” in corso di sperimentazione clinica.

◉ FARMACI SINTOMATICI

Inibitori delle colinesterasi e memantina

Anche se indicati per la malattia di Alzheimer, gli inibitori delle colinesterasi (AChEI) sono stati testati in diversi studi per valutarne anche gli effetti sui disturbi comportamentali in pazienti con demenza. I pazienti con malattia di Alzheimer trattati con AChEI hanno mostrato una riduzione di disturbi comportamentali rispetto al placebo [1]; l’effetto, per quanto lieve, si è dimostrato maggiore nel trattamento dell’agitazione, piuttosto che della psicosi [2]. Inoltre, altri studi hanno dimostrato l’efficacia degli AChEI nel trattamento dell’apatia: i migliori risultati sui sintomi dell’umore (depressione, ansia e apatia) sono stati ottenuti mediante l’associazione di un AChEI (donepezil) con un precursore colinergico (colina alfoscerato) [3]. Infine,

nessun beneficio comportamentale significativo è stato osservato nelle sperimentazioni farmacologiche sull’utilizzo di memantina, nonostante la grande eterogeneità delle casistiche studiate [1].

Pur essendo il sistema colinergico relativamente intatto nella FTD e non essendoci alcuna indicazione a somministrare farmaci AChEI in questi pazienti, nel 40% dei pazienti con FTD viene comunque prescritto un AChEI. Gli studi clinici non hanno dato risultati positivi nell’ambito cognitivo, soprattutto per galantamina e donepezil [4,5], ma sono stati dimostrati alcuni miglioramenti dei sintomi comportamentali e depressivi [6]. Un recente studio riguardante gli effetti della memantina ha evidenziato un modesto miglioramento solo sull’agitazione, mentre gli altri domini comportamentali non sono risultati interessati dal trattamento farmacologico [7].

Neurolettici

Gli antipsicotici tipici, con attività antagonista D2 ad alta potenza, hanno dimostrato un’efficacia bassa o nulla in studi clinici randomizzati [2]. L’aloperidolo sembra avere un modesto effetto sull’aggressività e sull’agitazione, ma non è chiaro se questo risultato positivo superi gli effetti avversi (soprattutto i sintomi extrapiramidali). Invece, gli antipsicotici atipici hanno dimostrato efficacia nella gestione dei disturbi psicocomportamentali in diversi studi clinici randomizzati. Nel Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness-Alzheimer’s Disease (CATIE-AD) è stato dimostrato che risperidone e olanzapina hanno maggior efficacia rispetto al placebo soprattutto su rabbia, aggressività e ideazione paranoide [8]. Una recente metanalisi

ha riportato un beneficio significativo nei pazienti trattati con antipsicotici atipici rispetto al placebo [1], soprattutto con olanzapina, aripiprazolo e risperidone, mentre la quetiapina non ha presentato sufficienti evidenze con risultati sia positivi che negativi [9, 10]. L'olanzapina sembra avere un maggiore impatto sull'aggressività e sull'agitazione piuttosto che sulla psicosi, mentre l'aripiprazolo ha migliorato prevalentemente gli aspetti psicotici e l'agitazione [11,12]. Per quanto riguarda la FTD, l'alterazione del sistema dopaminergico sembra essere correlata non solo con i sintomi extrapiramidali, ma anche con l'agitazione [13]. I farmaci antipsicotici possono quindi migliorare i sintomi comportamentali nella FTD, ma dovrebbero essere usati con cautela, perché questi pazienti sono più vulnerabili agli effetti collaterali extrapiramidali e quindi predisposti allo sviluppo di sintomi parkinsoniani. Diversi articoli hanno dimostrato che aripiprazolo, risperidone, olanzapina e quetiapina possono migliorare i disturbi comportamentali, l'ideazione delirante e lo stress del caregiver [14,15]. Per quanto promettente, l'effettivo impatto degli antipsicotici sulla psicosi e sui sintomi comportamentali nelle demenze è modesto [16]. Questi farmaci, inoltre, sono associati a molti effetti collaterali, come sonnolenza, deficit cognitivo, disturbi del movimento, infezioni, edema, aumento di peso, sindrome metabolica ed ipotensione, con un conseguente aumentato rischio di cadute e di ictus [16]. L'aumento della mortalità nei pazienti con demenza trattati con antipsicotici è osservato con grande preoccupazione. Uno studio di coorte retrospettivo [17] ha esaminato il rischio di mortalità con l'uso di antipsicotici in un campione di oltre 33.000 veterani anziani con demenza trattati con aloperidolo, risperidone, olanzapina, quetiapina o acido valproico (come confronto). La mortalità era più alta in quelli trattati con aloperidolo, seguiti da risperidone e olanzapina, poi acido valproico e infine quetiapina. Pertanto, l'uso di antipsicotici nella pratica clinica in pazienti con decadimento cognitivo, anche se spesso necessario, deve essere valutato attentamente e mantenuto sotto stretta sorveglianza clinica. Una recente network-based metanalisi eseguita su 5.373 pazienti da 77 studi evidenzia come aripiprazolo, quetiapina e risperidone possano migliorare i disturbi psico-comportamentali, valutati con differenti scale quantitative, rispetto al placebo. Per olanzapina e risperidone sono stati documentati maggiori rischi cardiovascolari. Nel confronto tra antipsicotici atipici, non è stata evidenziata alcuna maggiore efficacia significativa, né una maggiore mortalità o rischio cardiovascolari [18].

Antidepressivi

Per quanto riguarda l'utilizzo degli antidepressivi per il trattamento dei sintomi neuropsichiatrici, i risultati sono contrastanti e non sempre facili da interpretare. In una metanalisi del 2002 veniva descritta moderata efficacia e buona tollerabilità degli antidepressivi triciclici e degli

inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) per il trattamento della depressione nella malattia di Alzheimer [19]. Gli antidepressivi sono stati anche usati per gestire l'agitazione e la psicosi nella malattia di Alzheimer: una revisione della letteratura ha evidenziato una riduzione dell'agitazione con l'uso di sertralina e citalopram rispetto al placebo [20]. In uno studio clinico del 2014, citalopram ha dimostrato una buona efficacia nella gestione dell'agitazione, riducendo anche lo stress del caregiver [21]. Tuttavia, una più recente metanalisi non ha rilevato alcuna differenza significativa tra antidepressivi e placebo e ha segnalato mancanza di chiaro beneficio nell'uso degli antidepressivi per la depressione e l'agitazione nella malattia di Alzheimer [1]. Gli SSRI sono farmaci di interesse per il trattamento della FTD poiché è stata documentata una perdita neuronale serotoninergica su campioni autoptici cerebrali di pazienti FTD [22]. Fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina e citalopram sono stati testati per trattare i sintomi comportamentali della FTD [23]. Sia il citalopram che la fluoxetina hanno presentato effetti positivi su disinibizione, irritabilità e sintomi depressivi in pazienti con FTD [23]. Tuttavia, l'unico farmaco serotoninergico che ha dato risultati positivi in uno studio in doppio cieco controllato con placebo è stato il trazodone [24]: i pazienti trattati con trazodone hanno mostrato un miglioramento significativo dell'agitazione, della depressione e delle alterazioni del comportamento alimentare.

Antiepilettici

In letteratura non vi sono forti evidenze che i farmaci antiepilettici possano avere dei benefici sui disturbi comportamentali nelle demenze. L'acido valproico non ha mostrato benefici nel trattamento di pazienti con malattia di Alzheimer [2] e una metanalisi suggerisce che il trattamento con valproato potrebbe peggiorare leggermente i sintomi neuropsichiatrici rispetto al placebo [1]. Solo la carbamazepina ha mostrato alcuni benefici per l'agitazione in un piccolo studio di breve durata [25].

Nella FTD è stato dimostrato che alcuni antiepilettici come la carbamazepina e l'acido valproico possano migliorare i sintomi comportamentali [26], così come il topiramato, comunemente usato nel disturbo del controllo alimentare, sembra ridurre l'iperoralità [27].

Le benzodiazepine sono farmaci prescritti frequentemente; tuttavia, nell'ambito del trattamento dei disturbi comportamentali nelle demenze, mancano studi randomizzati che confrontino le benzodiazepine con il placebo. Tali farmaci non sono raccomandati se non per la gestione di una crisi acuta. Infatti, dosi cumulative elevate di benzodiazepine e una durata prolungata del trattamento sono state associate ad un aumentato rischio di demenza e declino cognitivo





nella popolazione anziana perciò il loro uso dovrebbe essere fortemente scoraggiato.

Infine, è importante evidenziare i risultati di una network-based metanalisi svolta su 44.873 pazienti di 146 clinical trials randomizzati. Aripiprazolo, escitalopram, donepezil, galantamina, memantina e risperidone hanno presentato una superiorità rispetto al placebo nella gestione dei disturbi psico-comportamentali [28]. Per quanto riguarda gli effetti collaterali, donepezil, galantamina, risperidone e rivastigmina hanno manifestato un maggior rischio rispetto al placebo, seppur poi nelle conclusioni gli autori sottolineano che la sicurezza di questi trattamenti risulta accettabile [28].

🎯 NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI “DISEASE-MODIFYING”

Studi recenti stanno chiarendo alcuni degli aspetti molecolari alla base della FTD specialmente nei portatori di mutazioni nei geni *GRN*, *MAPT*, *C9ORF72*. Infatti, attualmente non esistono trattamenti in grado di prevenire, curare o rallentare questa patologia devastante, a parte i farmaci disponibili per i sintomi comportamentali e cognitivi. I nuovi trattamenti ancora in fase sperimentale sono progettati per colpire la patologia sottostante (e quindi modificare il decorso della malattia) piuttosto che i sintomi, anche se ad oggi non è noto alcun biomarcatore diagnostico in grado di monitorare l'esordio o la progressione della malattia. Inoltre, l'intervento farmacologico dovrebbe essere fatto negli stadi precoci della patologia, anche nelle fasi precliniche. A questo proposito, è stato dimostrato che le alterazioni a carico della sostanza grigia del cervello e i deficit cognitivi possono essere identificati 5-10 anni prima dell'insorgenza prevista dei sintomi negli adulti a rischio di FTD genetica e in particolare in una coorte portatrice di mutazioni del gene *GRN* [29].

Farmaci sperimentali in pazienti FTD portatori di mutazioni nel gene GRN

È stato dimostrato che la diminuzione dei livelli ematici di progranulina (PGRN) è un buon predittore della presenza di mutazioni nel gene in individui asintomatici a rischio di famiglie con mutazione nota di *GRN*, consentendo di identificare i soggetti a rischio senza il sequenziamento del DNA [30, 31]. Poiché la maggior parte delle mutazioni consiste nell'aploinsufficienza, fornire PGRN in sua assenza sembra un approccio terapeutico più semplice rispetto a rimuovere una proteina depositata, come, per esempio, la tau. Date queste premesse, il ripristino dei livelli di PGRN nella FTD è attualmente l'approccio più promettente nel trattamento della FTD-GRN.

• **AL001**

Latozinemab (AL001) è un anticorpo monoclonale generato

contro il recettore umano sortilina ed è in fase di sviluppo per il trattamento dei pazienti FTD-GRN. Il recettore sortilina è stato, infatti, identificato come il regolatore primario dei livelli di PGRN nel plasma e nel cervello poiché veicola la proteina verso la degradazione lisosomiale. È stato dimostrato che latozinemab provoca un aumento duraturo di PGRN nel siero e nel liquido cerebrospinale di individui asintomatici FTD-GRN e ripristina i livelli di PGRN a livello dei controlli sani [32]. Sono in corso studi clinici per determinare se gli aumenti dei livelli di PGRN indotti da latozinemab possano rallentare la progressione della neurodegenerazione associata a FTD. A questo proposito, INFRONT-3 (NCT04374136) è uno studio di fase 3 in doppio cieco, controllato con placebo, che valuta l'efficacia e la sicurezza di AL001 somministrato per via endovenosa in partecipanti con mutazioni eterozigoti nel gene *GRN*, sia sintomatici che asintomatici. Il reclutamento è stato chiuso nel 2023; lo studio è attualmente in corso e seguirà alla fine uno studio in aperto.

• **VES001**

Un altro approccio terapeutico innovativo per FTD-GRN è rappresentato da una piccola molecola che funge da antagonista della sortilina, VES001. VES001 lega selettivamente la sortilina e interrompe l'interazione proteina-proteina con PGRN sulla membrana cellulare, il che significa che VES001 agisce come inibitore dell'assorbimento di PGRN. VES001 è disponibile per via orale, può penetrare la barriera del sistema nervoso centrale ed è in studio in un trial clinico di fase 1.

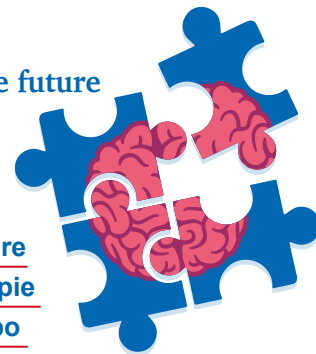
• **PBFT02**

PBFT02 è un vettore virale adeno-associato (AAV) che esprime il gene per la progranulina umano. AAV1 viene iniettato nella cisterna magna per veicolare una copia funzionale del gene *GRN* al cervello umano. I dati preclinici hanno rivelato che nei topi carenti di PGRN, l'iniezione intracerebroventricolare di PBFT02 porta all'aumento dei livelli di PGRN nel liquido cefalorachidiano e normalizza i marcatori istologici e biochimici del gene *GRN* mancante [39, 40]. Nel febbraio 2021, Passage Bio, Inc. ha registrato UpliFT-D, uno studio di fase 1/2 per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di PBFT02 in sei persone con FTD-GRN in fase iniziale. Nel dicembre 2023, Passage



Negli adulti a rischio di FTD genetica, e in particolare nei portatori di mutazione di GRN, alterazioni a carico della sostanza grigia del cervello e deficit cognitivi possono essere identificati 5-10 anni prima dell'insorgenza dei sintomi





Bio, Inc ha annunciato i risultati preliminari dei primi tre pazienti arruolati nello studio clinico UplIFT-D, che mostrano la capacità di PBFT02 di elevare la progranulina liquorale a livelli sovrafisiologici alla dose più bassa testata. A seguito di questi promettenti dati iniziali, l'azienda ha anche dichiarato la volontà di estendere lo studio di PBFT02 ad altre malattie, come FTD-C9ORF72, sclerosi laterale amiotrofica e malattia di Alzheimer.

• **DNL593**

DNL593 è costituito dalla proteina PGRN fusa in un frammento di anticorpo che si lega al recettore della transferina, rappresentando una terapia sostitutiva per i pazienti affetti da FTD-GRN.

Per ripristinare i livelli cerebrali di PGRN, DNL593 utilizza una tecnologia "brain shuttle" costituita da un veicolo di trasferimento proteico che si muove per via endovenosa attraverso la barriera ematoencefalica e nel sistema nervoso centrale. In studi preclinici in topi transgenici carenti di PGRN si è visto che DNL593 può prevenire la neurodegenerazione e la disfunzione microgliale. Nel febbraio 2022, Denali e Takeda hanno iniziato uno studio di fase 1/2 sulla sicurezza, tollerabilità e farmacocinetica di dosi singole e multiple di DNL593. La sperimentazione è in corso in 14 siti in Europa, Turchia e Brasile e sarà completata entro novembre 2025.

• **PR006 (LY3884963)**

PR006 è in fase di sviluppo come terapia genica a dose singola per i pazienti con FTD-GRN [43]. PR006 è progettato per essere somministrato per iniezione nella cisterna magna, utilizzando il vettore virale AAV9 con l'obiettivo di aumentare i livelli di PGRN attraverso la somministrazione del gene *GRN* sano nel sistema nervoso centrale. PR006 è attualmente in fase di studio in PROCLAIM, un trial clinico di fase 1/2.

La Commissione europea ha concesso la designazione orfana a PR006 per il trattamento della FTD.

• **AVB-101**

AVB-101 è una terapia di sostituzione genica progettata per fornire una copia funzionale di *GRN* alle aree interessate del cervello, ripristinando così i livelli di PGRN nel cervello. AVB-101 viene somministrato utilizzando una procedura neurochirurgica stereotassica minimamente invasiva direttamente nel talamo, che ha ampie connessioni con altre parti del cervello, inclusi i lobi frontali e temporali [44]. Questo metodo mira a fornire il trattamento direttamente al cervello, riducendo la dose necessaria e la potenziale esposizione sistemica al farmaco. ASPIRE-FTD è uno studio clinico di fase 1/2 sulla terapia genica AVB-101 in pazienti con FTD-GRN.

ASPIRE-FTD è uno studio multicentrico che valuterà la sicurezza e l'efficacia preliminare di AVB-101 in pazienti con FTD-GRN.

🕒 **CONCLUSIONI**

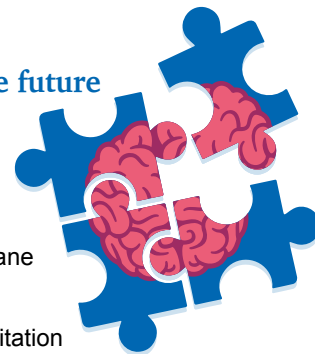
Non esistono ad oggi cure per la FTD tranne le terapie sintomatiche. Lo sviluppo di nuovi trattamenti in grado di modificare l'andamento della malattia per le FTD genetiche è solo all'inizio e gli studi clinici per questi sono ancora in corso; inoltre alcuni dei risultati saranno disponibili solo nei prossimi anni.

Consorzi internazionali come il GENFI (Genetic Frontotemporal Dementia Initiative) sono fondamentali per approfondire la conoscenza della patogenesi genetica della FTD e per lo sviluppo di terapie personalizzate. Le mutazioni sono presenti fin dalla nascita e non si sa come e quando inizino a modificare il tessuto cerebrale fino alla neurodegenerazione. Inoltre, è plausibile che altri fattori genetici e ambientali, potenziali fattori scatenanti, contribuiscano alla manifestazione del fenotipo.



Bibliografia

1. Wang J, Yu JT, Wang TH Meng XF, WXang C, Tan CC, Tan L. (2015) Pharmacological treatment neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; Jan;86(1):101-9
2. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ* 2015; 350, h369.
3. Carotenuto A, Rea R, Traini E, Fasanaro AM, Ricci G Manzo V, Amenta F. The Effect of the Association between Donepezil and Choline Alfoscerate on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease: Interim results of the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimer's Dis* 2017; 56: 805-815.
4. Kertesz A, Morlog D, Light M, Blair M Davidson X, Jesso S, Brashear R. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 178-185.
5. Mendez ME, Shapira JS, McMurtray A, Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *AmJ Geriatr Psychiatry* 2007; 15, 84-87.
6. Moretti R, Torre P Antonello RM, Cattaruzza T. Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in frontotemporal dementia: an open-label study. *Drugs Aging* 2004; 21, 931-937.
7. Li P, Quan W, Zhou YY, Wang Y, Zhang HH, Liu S. Efficacy of memantine on neuropsychiatric symptoms associated with the severity of behavioral variant frontotemporal dementia: A six-month, open-label, self-controlled clinical trial. *Exp Ther Med* 2016; 12, 492-498.
8. Sultzer DL, Davis \$M, Tariot PN, Dagerman KS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Rosenheck RA, Hsiao JK, Lieberman JA, Schneider LS, Group C-AS. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry* 2008; 165, 844-854.
9. Paleacu D, Barak Y, Mirecky I, Mazeh D. Quetiapine treatment for behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease patients: a 6-week, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23, 393-400.
10. Rocca P, Marino F, Montemagni C, Perrone D, Bogetto F. Risperidone, olanzapine and quetiapine in the treatment of behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: preliminary findings from a naturalistic, retrospective study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61, 622-629.
11. Ballard C, Howard R. Neuroleptic drugs in dementia: benefits and harm, *Nat Rev Neurosci* 2006; 7, 492-500.
12. De Deyn PP, Drenth AF, Kremet BE, Oude Voshaar RC, Van Dam D. Aripiprazole in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(4), 459-474.
13. Engelborghs S, Vloeberghs E, Le Bastard N, Van Buggenhout M Marien P, Somers N, Nagels G, Pickut BA, De Deyn PP. The dopaminergic neurotransmitter system is associated with aggression and agitation in frontotemporal dementia. *Neurochem Int* 2008; 52, 1052-1060
14. Chow TI, Mendez MF. Goals in symptomatic pharmacologic management of frontotemporal lobar degeneration. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2002; 17, 267-272.
15. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Griggio S, Bava A. Olanzapine as a treatment of neuropsychiatric disorders of Alzheimer's disease and other dementias: a 24-month follow-up of 68 patients *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2003; 18, 205-214.
16. Lanctot KL, Amatniek J, Ancoli-Israel S, Arnold SE, Ballard C, Cohen, Mansfield I, Ismail Z, Lyketsos C, Millet DS, Musiek E, Osorio RS, Rosenberg PB, Satlin A, Steffens D, Tariot P, Bain LJ, Carrillo MC, Hendrix JA, Jurgens H, Boot B. Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms. *Alzheimers Dement* 2017; (NY) 3. 440-449.
17. Kales HC, Kim HM, Zivin K, Valenstein M, Seyfried LS, Chiang C, Cunningham F, Schneider LS, Blow FC. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry* 2012; 169, 71-79.
18. Yunusa I, Alsumali A, Garba AE, Regestein QR, Egualé T. Assessment of Reported Comparative Effectiveness and



Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019; 2, e190828.

19. Bains J, Birks J, Dening T. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD003944.

20. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CDO08191.

21. Porsteinsson Marano AP, Drye LT, Pollock BG, Devanand DP, Frangakis C, Ismail Z, Marano C, Meinert CL, Mintzer JE, Munro CA, Pelton G, Rabins PV, Rosenberg PB, Schneider LS, Shade DM, Weintraub D, Yesavage J, Lyketsos CG, Cit ADRG. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311, 682-691.

22. Tsai RM, Boxer AL. Therapy and clinical trials in frontotemporal dementia: past, present, and future. *J Neurochem* 2016; 138 Suppl 1: 211-221.

23. Herrmann N, Black SE, Chow T, Cappell J, Tang-Wai DE, Lanctot KL. Serotonergic function and treatment of behavioral and psychological symptoms of frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012; 20, 789-797.

24. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17, 355-359.

25. Olin JT, Fox LS, Pawluczyk S, Taggatt NA, Schneider LS. A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioral symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9, 400-405.

26. Poetter CE, Stewart JT. Treatment of indiscriminate, inappropriate sexual behavior in frontotemporal dementia with carbamazepine. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32, 137-138.

27. Nestor PJ. Reversal of abnormal eating and drinking behaviour in a frontotemporal lobar degeneration patient using low-dose topiramate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83, 349-350.

28. Jin B, Liu H. Comparative efficacy and safety of therapy for the behavioral and psychological symptoms of dementia: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. *J Neurol* 2019 Oct;266(10):2363-2375.

29. Rohrer JD, Nicholas JM, Cash DM et al. Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14:253–262. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70324-2.

30. Fenoglio C, Scarpini E, Galimberti D. Epigenetic regulatory modifications in genetic and sporadic frontotemporal dementia. *Expert Rev Neurother* 2018; 18: 469–475. doi: 10.1080/14737175.2018.1481389.

31. Galimberti D, Fumagalli GG, Fenoglio C, Cioffi SMG, Arighi A, Serpente M, Borroni B, Padovani A, Tagliavini F, Masellis M, Tartaglia MC, van Swieten J, Meeter L, Graff C, de Mendonça A, Bocchetta M, Rohrer JD, Scarpini E; Genetic FTD Initiative (GENFI). Progranulin plasma levels predict the presence of GRN mutations in asymptomatic subjects and do not correlate with brain atrophy: results from the GENFI study. *Neurobiol Aging*. 2018 Feb; 62: 245.e9-245.e12. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.10.016. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29146050; PMCID: PMC5759894.

32. Kurnellas M, Mitra A, Schwabe T et al. Latozinemab, a novel progranulin-elevating therapy for frontotemporal dementia. *J Transl Med* 2023; 21: 1–18. doi: 10.1186/s12967-023-04251-y.



Associazione italiana malattia frontotemporale

UNA REALTÀ al FIANCO di CAREGIVER e MALATI



GLI AUTORI

Silvana Morson¹, Laura Invernizzi²

1. *Presidentessa e Fondatrice di AIMFT*

2. *Vicepresidentessa di AIMFT; Avvocato penalista del Foro di Milano*

L'Associazione Italiana Malattia Frontotemporale (AIMFT) è l'unica organizzazione di volontariato in Italia ad occuparsi di demenza frontotemporale. Era il 12 giugno 2009, quando per la prima volta Silvana Morson ha sentito le parole demenza frontotemporale (FTD) e afasia primaria progressiva. Era la diagnosi di suo marito Angelo, 58 anni. In testa tanti punti di domanda, due soli punti fermi: perderà certamente l'uso della parola e non ci sono cure.

All'epoca sembrava che non esistessero altri pazienti con FTD e che nessun caregiver avesse mai manifestato la necessità di conoscere qualcosa in più. La presidentessa Morson è riuscita, però, a trovare una mannaia, quella della psicologa dott.ssa Erika Rosa, che l'ha accolta negli incontri di supporto dedicati ai caregiver dei pazienti con malattia di Alzheimer. È così che ben presto si è resa conto che, forse per via della diversa e ben più precoce fase della vita in cui la malattia colpisce, pur ricevendo concreto sostegno, le emozioni e le sensazioni provate fossero completamente diverse dal resto del gruppo e ha realizzato che la FTD fosse tutta un'altra storia.

LE ORIGINI E LA MISSION

Il primo dicembre 2010, a Brescia, è nata l'Associazione Italiana Malattia Frontotemporale. Silvana l'ha creata con suo figlio Marco, insieme ad un'altra famiglia e all'amica di una vita, Maria, con il fondamentale aiuto, supporto e confronto quasi quotidiano dei neurologi degli Spedali Civili di Brescia, prof. Alessandro Padovani, prof.ssa Barbara Borroni e dott.ssa Antonella Alberici.

Simbolicamente l'atto costitutivo è stato firmato proprio in Ospedale.

Le parole chiave di AIMFT sono sempre state incontro, solidarietà, partecipazione, necessità.

L'associazione è nata dall'esigenza di colmare il vuoto e il senso di solitudine provato nei giorni della diagnosi e nei mesi successivi, e il desiderio è stato quello di creare qualcosa che potesse essere di conforto per coloro che nel futuro si fossero trovati nella medesima situazione.

Uno tra i primi obiettivi che si sono concretizzati è stato quello di fornire ai caregiver gruppi di supporto gratuito con professionisti neuropsicologi, appositamente formati e specializzati in materia.

La dimensione del gruppo si è rivelata preziosa, sia per il contributo determinante della figura professionale, sia per



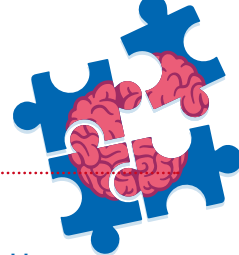
In alto, Silvana Morson
Sotto, Laura Invernizzi



l'energia che si sviluppa naturalmente dalla condivisione delle esperienze di ciascuno e dalla sensazione impagabile di sentirsi compresi.

LE INIZIATIVE E LE ATTIVITÀ DI SOSTEGNO

È così che la primissima serie di incontri dedicati ai familiari di persone affette da FTD è iniziata nel febbraio 2012 con le dott.sse Silvia Compostella e Mara Cosseddu (quest'ultima tuttora collabora con AIMFT). Si trattava di cinque incontri dedicati alla condivisione delle innumerevoli problematiche legate alla



A sinistra, Locandina Progetto Elisir.

A destra, Mara Maionchi al Torneo di Burraco di AIMFT; gennaio 2018

LA COLLABORAZIONE CON LA COMUNITÀ MEDICO-SCIENTIFICA E LE ISTITUZIONI

convivenza con una persona affetta da FTD, come il senso di isolamento, la compartecipazione di informazioni su metodi e risorse disponibili e tutto ciò che ogni persona si è sentita di esprimere.

I costi dell'iniziativa sono stati sempre totalmente coperti da AIMFT e così è tuttora.

I gruppi nel tempo sono stati incrementati e arricchiti dalla partecipazione di altre figure professionali fondamentali nella cura del paziente, quali fisioterapisti, nutrizionisti, logopedisti, terapisti occupazionali e, ovviamente, neurologi. Un'iniziativa di cui andiamo molto orgogliosi è il Progetto Elisir, che sta avendo un riscontro molto positivo tra le famiglie. Sviluppato da un team di psicologhe-psicoterapeute, le dott.sse Cinzia Bussè, Federica Chiaro e Mariella Casa (con esperienza clinica pluriennale nel campo delle malattie neurodegenerative, specializzate a Padova in "Psicoterapia ad orientamento costruttivista") il progetto, coordinato da Cinzia Bussè, è stato plasmato su misura per AIMFT.

Si tratta di un'iniziativa che, mettendo in evidenza le implicazioni dei disturbi comportamentali della FTD in relazione al caregiving e al contesto attuale, propone un programma d'azione per "prendermi cura di chi si prende cura". L'obiettivo è quello di accompagnare i caregiver nell'esperienza di adattamento in tutte le fasi del percorso di malattia e nell'imparare a cercare un senso attraverso interventi di sensibilizzazione sul territorio. I familiari di persone affette da FTD su tutto il territorio nazionale possono partecipare, essendo il progetto accessibile da re-

moto. Molte delle persone che hanno già partecipato ad Elisir riferiscono di voler proseguire il loro percorso e ne hanno riportato l'utilità rispetto alla propria personale esperienza di malattia. Gli incontri di supporto da remoto hanno senza dubbio favorito l'avvicinamento dei caregiver in ogni parte d'Italia, tuttavia, sono proseguiti e sono tuttora attivi incontri di sostegno in presenza (Casa di Cura San Francesco-Bergamo).

Un'altra esperienza che si è rivelata vincente e che ci piacerebbe riuscire a proporre nuovamente è stata anche quella promossa presso l'IRCCS Ospedale San Raffaele Turro di Milano ove ci era stata data la disponibilità di spazi per accogliere non solo i caregiver, ma anche gli stessi pazienti che, durante l'incontro, venivano impegnati da personale dedicato in attività ricreative. Per molti caregiver la possibilità di portare i propri malati con sé e di affidarli in sicurezza in mani competenti è stato un vero e proprio sollievo e gli stessi pazienti hanno dimostrato di partecipare volentieri e con serenità alle attività proposte.

AIMFT ha anche profuso un grande impegno nell'organizzazione di eventi per favorire la conoscenza della malattia e sensibilizzare la popolazione generale sull'impatto sociale che ne deriva.

Celebre, ad esempio, è diventato lo "spiedo sociale", legato alle tradizioni e alla cultura del territorio bresciano ove AIMFT è nata; ma a questo si sono aggiunte altre iniziative, come due apprezzatissimi tornei di burraco, ai quali hanno aderito con piacere personaggi dello spettacolo come la simpatica Mara Maionchi.

AIMFT opera in stretto contatto con tutti i membri del proprio Comitato Scientifico che sono sempre presenti a conforto e supporto dell'attività associativa, con aggiornamenti puntuali sulle novità che si profilano nel panorama mondiale, riguardanti per esempio le sperimentazioni, farmacologiche e non, e le iniziative che possano aiutare nel percorso di malattia; al riguardo, possiamo citare lo studio riabilitativo delle afasie primarie progressive (che ha coinvolto l'Ospedale Mondino di Pavia - prof. Stefano Cappa, il Don Gnocchi di Firenze, il Cardinale Panico di Tricase, l'IRCCS San Giovanni di Dio Fatebenefratelli di Brescia), i trattamenti personalizzati di stimolazione cerebrale non-invasiva (come la stimolazione magnetica transcranica non invasiva o la stimolazione elettrica transcranica) nonché i trial farmacologici attualmente in corso presso diversi centri di riferimento di eccellenza per la FTD.

Il ruolo di AIMFT è anche quello di mettere in contatto le famiglie con il centro di riferimento più adatto alle loro esigenze nell'ottica di agevolare il più possibile la gestione del paziente. AIMFT è sempre in prima linea nella necessaria opera di accrescimento della consapevolezza e, conseguentemente, promozione di una diagnosi differenziale precoce. Il target principale sono i medici di medicina generale, a favore dei quali AIMFT promuove, presso diversi Ordini dei Medici in tutta Italia eventi accreditati ECM, che sono sempre molto partecipati e coinvolgono anche altre figure sanitarie come fisioterapisti e psicologi. Il riconoscimento tempestivo della malattia, infatti, è pri-



oritario e non può che passare dalla conoscenza approfondita della stessa; basti pensare che ancora adesso, in tutto il mondo, la diagnosi arriva dopo una media di circa 4 anni!

AIMFT si occupa, inoltre, di promuovere la conoscenza della patologia presso la popolazione generale, le istituzioni pubbliche e private, le diverse figure sanitarie e socio-assistenziali.

Negli ultimi anni sono state intrecciate relazioni con enti o altre associazioni nazionali, come ad esempio l'Associazione Italiana Donne Medico (AIDM) che, ha riservato ad AIMFT l'onore di partecipare al congresso del Centenario di AIDM 1921 – 2021 dal titolo "Differenze di genere nelle fragilità: le malattie croniche", tenutosi a Roma dal 3 al 5 dicembre 2021. Grazie all'invito della presidentessa di AIDM, Dr.ssa Antonella Vezzani e della Dr.ssa Fabiola Bologna, AIMFT con il suo presidente del Comitato scientifico, prof. Emanuele Buratti (responsabile del laboratorio di Patologia molecolare dell'ICGEB di Trieste), ha potuto accendere i riflettori sulla FTD, anche sotto il profilo della diversità di genere.

Al fine di promuovere la conoscenza scientifica della FTD, AIMFT e il suo Consiglio Direttivo, di concerto con il Comitato Scientifico, hanno conferito in occasione del congresso della SINDem, tenutosi il 28 marzo 2015 a Genova, un "riconoscimento alla carriera" alla prof.ssa Maria Grazia Spillantini, distintasi nello studio della malattia. Nella medesima occasione è stato consegnato anche il premio per la miglior pubblicazione scientifica



WORLD FTD MARATHON 2020

La **World FTD Marathon** è stata un evento incredibile e monumentale: insieme agli amici di World FTD United siamo riusciti a sostenere una vera e propria maratona che ha attraversato tutto il pianeta per ben 18 ore. La nostra diretta di 6 ore è stata ospitata dal prof. **Vincenzo Silani** (Direttore Dipartimento di Neuroscienze e Laboratorio di Neuroscienze, IRCCS Istituto Auxologico Italiano e Centro "Dino Ferrari"; Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti dell'Università degli Studi di Milano) che vogliamo, in quest'occasione, ringraziare per il suo aiuto concreto.

Il contributo del nostro paese, in particolare di AIMFT, è stato infatti prezioso: ci è venuta l'idea di intervistare in alcuni luoghi simbolo della pandemia diversi esperti al fine di dare da un lato un segnale forte di speranza ai caregiver e dall'altro di emergenza alle Istituzioni.

Il **video integrale della Marathon** è disponibile sul canale Youtube dell'Associazione: https://www.youtube.com/channel/UCffXPPKXzhJa3jldN_7VNEQ.

Sul canale, inoltre sono presenti tutti i materiali video degli eventi e delle interviste radiofoniche e televisive effettuate per attirare l'attenzione sul problema sociale della demenza frontotemporale. Stiamo cercando di far comprendere come le problematiche legate alle malattie neurodegenerative e alla FTD in particolare non possano essere ritenute esclusivamente personali, come un fardello della singola famiglia, ma debbano necessariamente essere trattate come problematiche che coinvolgono tutta la comunità.

Young researcher alla dott.ssa Chiara Cupidi di Lamezia Terme per l'articolo "Novel N-terminal domain mutation in prion protein detected in 2 patients diagnosed with frontotemporal lobar degeneration syndrome" (Neurobiol Aging 2014).

Unitamente a SINDem, AIMFT ha istituito alcuni premi dedicati alla FTD destinati a giovani autori di tesi di laurea, di specialità o dottorato e pubblicazioni scientifiche o altre ricerche inedite aventi per oggetto la demenza frontotemporale. Nell'anno 2017, in occasione del Primo Congresso Nazionale di AIMFT tenutosi a Trieste, il premio è stato consegnato a due giovani ricercatrici italiane: la dr.ssa Chiara Cerami e la dr.ssa Federica Perrone.

L'Associazione inoltre, fornisce sostegno alle famiglie nella gestione delle necessità emergenti in relazione agli aspetti legati all'attività lavorativa o pensionistica, e all'ottenimento delle agevolazioni sociali previste per Legge. In più occasioni, l'AIMFT ha potuto rappresentare i malati e i loro familiari al Palazzo del Senato e portare così all'attenzione delle istituzioni il dramma sociale di questa temibile malattia.

◉ L'IMPEGNO A LIVELLO INTERNAZIONALE

L'Associazione, orgogliosamente unica in Italia ad occuparsi specificamente di FTD, non si è fermata ai confini del nostro Paese, consapevole dell'importanza del dialogo e del confronto con altre realtà. È così che dal 2020 AIMFT è entrata a far parte del Comitato Esecutivo di World FTD United (WFTDU), l'organizzazione internazionale che si occupa di diffondere la consapevolezza sulla FTD e del supporto globale ai



A sinistra, AIMFT presso Palazzo Madama con la senatrice Ilaria Cucchi; 31 gennaio 2024
A destra, Prof. Emanuele Buratti al Congresso Centenario AIDM 2021



caregiver. Paradossalmente il giro di AIMFT intorno al mondo si è implementato nei lunghi mesi in cui tutti siamo rimasti bloccati per via dell'emergenza Covid-19.

Come è noto, è stato un periodo veramente drammatico, in particolar modo in Italia, in Lombardia e nella stessa Brescia dove AIMFT è nata, ma ancor più difficile - ci siamo presto resi conto - è stato affrontare l'isolamento sociale per i caregiver.

Questo ha dato ad AIMFT una grande spinta per cercare di far sentire tutti in qualche modo protetti e non soli.

Grazie alla resilienza dei nostri caregiver siamo così riusciti a trasformare una situazione di enorme difficoltà in una risorsa: i familiari e addirittura i pazienti hanno imparato ad utilizzare le piattaforme on line, a usufruire degli strumenti informatici, per affrontare le difficilissime sfide quotidiane (**RIQUADRO**). La nostra esperienza internazionale ci ha dato il privilegio di assistere in prima fila al grande esempio di forza e coraggio della famiglia dell'attore Bruce Willis. Con l'aiuto dell'Associazione americana (AFTD, fondata dall'illuminata Helen-Ann Comstock, componente del comitato esecutivo di WFTDU e fondatrice e presidente fino al 2018 dell'organizzazione internazionale ora presieduta dalla neuropsicologa australiana, Tracey Wardill) la moglie di Bruce Willis, Emma Heming Willis, ha dato voce in modo diretto e semplice alle necessità e al dolore di tutte le famiglie colpite da FTD. Difficile immaginare qualcosa di più potente.

Molte persone adesso sanno che esiste la "malattia di Bruce Willis", questo significa molto per chi opera nel nostro settore.

L'esperienza internazionale ci ha aiutato a cambiare un po' il nostro punto di

vista e, certamente, il nostro "modello italiano" è stato a sua volta di ispirazione per altri paesi.

Siamo fermamente convinti che le Associazioni di familiari siano fondamentali non solo per l'aiuto che possono offrire ai caregiver, ma anche per il ruolo di collegamento che hanno di fronte agli enti, alle istituzioni, agli stessi operatori sanitari, ad ogni livello. Ci stiamo impegnando il più possibile affinché le esigenze dei caregiver vengano tenute in considerazione, a partire dalle piccole necessità quotidiane. Molti pazienti come sappiamo sono giovani, in età lavorativa, con figli minorenni. Questo, ci preme ribadirlo, è un dramma sociale che va tenuto in considerazione. I giovani affetti da demenza, ad oggi, sono esclusi da ogni agevolazione. Cerchiamo sempre, però, di svolgere il nostro lavoro in un'ottica positiva: suggeriamo, ad esempio, di richiedere la presenza di un neurologo nell'ambito delle commissioni mediche per l'invalidità civile e invitiamo i nostri associati a produrre tutto il materiale informativo che, con l'aiuto del nostro Comitato Scientifico, abbiamo messo loro a disposizione (anche sul sito internet di AIMFT).

La missione di AIMFT si sta svolgendo anche a livello europeo, essendo l'associazione sempre coinvolta nelle più importanti conferenze e workshop riguardanti la FTD, come le Conferenze biennali della Società internazionale per le Demenze Frontotemporali (ISFTD) o la partecipazione allo Studio del consorzio FRONTIERS, coordinato dal prof. Giancarlo Logroscino (Ordinario presso l'Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", direttore del Centro di Malattie Neurodegenerative e invecchiamento cerebrale, Dipartimento di Ricerca Clinica in Neurologia della

UNIBA presso Fondazione Card. G. Panico di Tricase) e dalla prof.ssa Barbara Borroni (Università di Brescia e neurologa presso ASST Spedali Civili di Brescia) o ancora alle iniziative promosse dal GENFI (un gruppo di ricerca che comprende centri in Europa e Canada con esperienza nella FTD di tipo genetico, coordinata dal prof. Jonathan Rohrer, dell'University College di Londra).

◉ UN FUTURO PIENO DI SPERANZA E RICCO DI PROGETTI

Guardando al futuro AIMFT è fiduciosa di riuscire ad assistere al giorno in cui verrà trovata la cura per la FTD.

La scienza in questi ultimi anni ha davvero fatto passi da gigante e AIMFT la segue da vicino: quasi ogni giorno ci confrontiamo con società farmaceutiche straniere che stanno svolgendo, o hanno intenzione di iniziare, trial farmacologici nel nostro paese. Crediamo, anche, che sia giunto il momento per iniziare a parlare con i caregiver di tanti aspetti, che coinvolgono una dimensione più etica e morale, legati alla possibilità di mettersi a disposizione della ricerca, ad esempio, disponendo in merito alla donazione del proprio cervello a scopo di ricerca.

Uno degli obiettivi che ci sta particolarmente a cuore, inoltre, sarebbe quello di vedere concretizzata una norma di legge che riconosca e sostenga il caregiver familiare.

Infine, c'è un progetto importante alle porte, ma a tale riguardo per ora possiamo solo dire che presto in Italia si accenderanno ancora di più i riflettori sulla FTD e in generale sulle demenze, in particolar modo quelle giovanili.



Come aiutare AIMFT

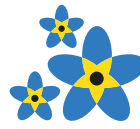
L'associazione si autofinanzia e vive delle erogazioni volontarie (**quote associative, contributo del "5Xmille" e donazioni**) nonché dell'attività di raccolta fondi. Ci teniamo, quindi, a ringraziare tutti coloro che con il loro contributo consentono ad AIMFT di svolgere il proprio lavoro e l'invito è per chiunque volesse aiutarci di consultare il nostro sito (www.frontotemporale.it) e i nostri canali social (abbiamo un profilo Instagram, Facebook, LinkedIn e X: basta cercarci come

Associazione Italiana Malattia Frontotemporale). Il codice fiscale di AIMFT è 98158570170.





ALZHEIMER ITALIA®
La forza di non essere soli.



**Dementia
Friendly
Italia**

Un'iniziativa di Federazione Alzheimer Italia



Inquadra il QR code



Diventa Amico delle Persone con Demenza

In Italia 1.400.000 persone hanno la demenza

Isolamento è la parola giusta per descrivere la loro condizione

Amicizia è la parola giusta per scrivere una nuova storia

#nontiscordaredivolermibene

G. Cecchetti, S. Basaia, M. Filippi et al.

Uno studio fornisce indicazioni sui **correlati elettroencefalografici** nelle tre varianti di **afasia primaria progressiva**, utili per la diagnosi differenziale

Neurology 2024 Feb 13;102(3): e207993.

● L'afasia primaria progressiva (PPA) presenta tre fenotipi clinici che riflettono una neuropatologia eterogenea, difficile da riconoscere in vivo.

Una metodologia diagnostica promettente per i pazienti che ne soffrono è **l'elettroencefalogramma (EEG) a riposo (RS), che consente l'analisi dei substrati elettrici cerebrali nelle condizioni neurodegenerative**. In questo studio, Giordano Cecchetti e

colleghi dell'IRCCS San Raffaele di Milano hanno condotto uno studio di coorte trasversale, monocentrico per esaminare le sorgenti corticali dell'EEG nella caratterizzazione delle tre varianti di PPA.

I pazienti affetti da afasia primaria progressiva e i controlli sani sono stati reclutati consecutivamente presso l'Unità di Neurologia del San Raffaele. Ciascun partecipante è stato sottoposto a un

EEG a riposo a 19 canali. Utilizzando una tomografia elettromagnetica cerebrale standardizzata a bassa risoluzione, sono state stimate le densità delle sorgenti di corrente EEG a livello di voxel e confrontate tra i gruppi di studio. Utilizzando un modello di ricostruzione delle sorgenti basato sulla risonanza magnetica funzionale RS, sono stati ottenuti valori di connettività lineare ritardata (LLC) all'interno delle reti cerebrali deputate al linguaggio e di quelle extralinguistiche, e analizzati tra i gruppi.

Complessivamente, sono stati arruolati nello studio: 18 pazienti con variante logopenica della PPA (lvPPA) di età media di 72,7 ±6,6 anni, per il 52,4% di sesso femminile; 21 pazienti con variante non fluente/agrammatica (nfvPPA) di età media di 71,7 ±8,1 anni, per il 66,6% di sesso femminile e 9 pazienti

G. Defazio, A. Muroi, D. Martino et al.

Valutazione dei sintomi cognitivi nello spettro fenotipico della **distonia idiopatica a esordio tardivo**: una revisione della letteratura

Movement Disorders Clinical Practice 2024 Feb 5; doi: 10.1002/mdc3.13978.

● Nei pazienti affetti da distonia idiopatica dell'adulto (IAOD) viene spesso riscontrata un'alterazione cognitiva associata. Al momento tuttavia non è chiaro se si tratti di una componente primaria o secondaria di questo disturbo. Giovanni Defazio dell'Università Aldo Moro di Bari e colleghi di altri Istituti hanno condotto **uno studio per analizzare i domini chiave delle prestazioni cognitive anomale nella IAOD e se vi fossero associazioni con cambiamenti dei sintomi motori o di umore**. Si tratta di una revisione, basata sulle linee guida PRISMA, di studi caso-controllo originali in lingua inglese, sottoposti a peer-review, che coinvolgevano pazienti con IAOD non esposti a trattamenti con agenti modulanti la dopamina o l'acetilcolina e con valutazioni cognitive validate

Lo screening degli abstract ha prodotto alla fine 22 articoli per la revisione del testo completo e l'estrazione dei dati. Gran parte degli studi (17 su 22, 82%) ha riportato prestazioni cognitive anomale nella IAOD. La maggior parte di questi studi si è concentrata sul blefarospasmo (BSP) e sulla distonia cervicale (10 e 14, rispettivamente).

La maggior parte degli studi che hanno riportato un'alterazione cognitiva (11 su 17) ha identificato un'alterazione multidimensionale della cognizione.

Le funzioni esecutive sono state il dominio più frequentemente esplorato, in 4 su 22 studi; il 79% di questi studi ha rilevato prestazioni peggiori nelle persone con distonia. I risultati relativi ad altri domini sono stati poco conclusivi. Le anomalie cognitive erano indipendenti dai sintomi motori nella maggior parte degli studi (7 su 12) che hanno esplorato questa relazione e indipendenti dall'umore in tutti gli 8 che l'hanno esaminata.

Secondo gli autori, nell'ambito della IAOD, **la revisione documenta la presenza di disfunzione cognitiva (in particolare disfunzione esecutiva) soprattutto nel blefarospasmo e nella distonia cervicale**.

Sono necessarie tuttavia valutazioni più complete per esaminare le anomalie in altri domini e in altre forme di distonia idiopatica a esordio tardivo, nonché per meglio comprendere la progressione longitudinale dei disturbi cognitivi in questa condizione.

con variante semantica della PPA (svPPA) di età media pari a $65,0 \pm 6,9$ anni, per il 44,4% donne. Sono stati coinvolti anche 21 controlli sani appaiati per età e sesso (età media di $69,2 \pm 6,5$; per il 57,1% di sesso femminile).

I dati strumentali mostrano che i pazienti con lvPPA avevano una densità di onde delta più elevata rispetto ai controlli sani ($p < 0,01$) e ai pazienti con nvPPA ($p < 0,05$) e svPPA ($p < 0,05$).

I pazienti con lvPPA hanno anche mostrato una maggiore densità di onde theta nell'emisfero posteriore sinistro ($p < 0,01$) e valori di alfa2 più bassi ($p < 0,05$) nelle regioni frontotemporali sinistre rispetto ai controlli. I pazienti con nvPPA hanno mostrato una densità theta diffusa maggiore rispetto ai controlli ($p < 0,05$).

La LLC era alterata in tutti i pazienti rispetto ai controlli ($p < 0,05$); è stata osservata un'alterazione maggiore nelle bande a bassa frequenza e all'interno delle reti linguistiche rispetto alle reti extralinguistiche. I pazienti con lvPPA hanno anche mostrato valori di LLC maggiori nella banda theta rispetto ai pazienti con nvPPA ($p < 0,05$).

In conclusione, i confronti elettroencefalografici nei pazienti affetti da afasia primaria progressiva suggeriscono che la patologia alla base della variante logopenica è associata a una perturbazione caratteristica dell'attività elettrica corticale, che potrebbe aiutare nella diagnosi differenziale con le forme semantica e non fluente/agrammatica.

La connettività EEG è risultata perturbata in tutte le varianti di afasia primaria progressiva, con risultati distinti nei gruppi di PPA specifici di malattia.

Nel complesso i risultati ottenuti in questo studio forniscono indicazioni utili in merito alle potenzialità d'impiego dell'elettroencefalogramma nel distinguere tra forme di afasia primaria progressiva legate a probabile malattia di Alzheimer, associate a demenza frontotemporale oppure invecchiamento fisiologico.

B. Iazzolino, M. Grassano, A. Chiò et al.

Elevati livelli sierici di acido urico

sembrano essere protettivi contro il deterioramento cognitivo nella sclerosi laterale amiotrofica

Journal of Neurology 2024; 271(2): 955-961.

● L'acido urico sta emergendo sempre più come fattore potenzialmente in grado di modulare le funzioni cognitive sia nella popolazione generale che nei soggetti affetti da malattie neurodegenerative.

In questo ambito, pochi dati sono al momento disponibili circa gli effetti dell'acido urico sulle funzioni cognitive nei soggetti affetti da sclerosi laterale amiotrofica (SLA). Al riguardo alcune indicazioni giungono da questo recente studio condotto da Barbara Iazzolino e colleghi dell'Università di Torino, in cui è stata indagata la possibile correlazione tra i livelli di acido urico (UA) e il deterioramento cognitivo in un'ampia coorte di pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica

A tale scopo sono stati arruolati pazienti affetti da SLA visitati consecutivamente presso un centro specialistico per la SLA a Torino nel periodo 2007-2018 e sottoposti a valutazione cognitiva/comportamentale e misurazione dei livelli di acido urico al momento della diagnosi. **I soggetti coinvolti sono stati classificati in cinque categorie: cognizione normale (SLA-CN), deterioramento cognitivo isolato (SLAci), deterioramento comportamentale isolato (SLAabi), deterioramento cognitivo e comportamentale (SLAcbi), demenza frontotemporale (SLA-FTD). Per questo studio, SLAci, SLAabi e SLAcbi sono stati accorpate come SLA con deterioramento cognitivo intermedio (SLA-INT).**

Degli 841 pazienti affetti da SLA, 422 erano classificati come SLA-CN, 271 SLA-INT e 148 SLA-FTD. I valori medi di acido urico differivano significativamente tra i sottogruppi di pazienti considerati, con i valori più bassi riscontrati tra i soggetti con SLA-FTD ($288,5 \pm 78,0$ $\mu\text{mol/L}$; SLA-INT, $289,7 \pm 75,5$ $\mu\text{mol/L}$; SLA-FTD, $271,8 \pm 74,9$ $\mu\text{mol/L}$; $p = 0,046$). La frequenza di SLA-FTD era significativamente più alta nel primo terzile di concentrazioni di UA. All'analisi di regressione logistica binaria, i livelli più bassi di UA sono risultati indipendentemente associati alla FTD (OR 1,32, 95% CI 1,01-1,43; $p = 0,038$).

Secondo le conclusioni degli autori, i dati ottenuti mostrano come nei soggetti affetti da sclerosi laterale amiotrofica livelli sierici di acido urico più bassi siano correlati con una minore frequenza di demenza frontotemporale in comorbidità. Inoltre, pazienti con compromissione cognitiva intermedia hanno mostrato livelli di acido urico simili a quelli riscontrati nel gruppo SLA-CN, ma superiori rispetto a quanto osservato nei soggetti classificati come SLA-FTD, il che implica che livelli di acido urico più elevati possano in qualche misura prevenire o ritardare il deterioramento delle funzioni cognitive.

A. De Lorenzo, G. Liberatore, E. Nobile-Orazio et al.

Impatto dei criteri diagnostici EAN/PNS 2021

sulla diagnosi e sulla terapia delle varianti

di poliradicoloneuropatia demielinizzante**infiammatoria cronica**

European Journal of Neurology 2024; Jan 2: e16190.

● Per la poliradicoloneuropatia infiammatoria cronica demielinizzante (CIDP) esistono attualmente diversi criteri diagnostici. Nel 2021 la European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) ha pubblicato un documento con l'obiettivo di fornire criteri clinici specifici per ogni variante di CIDP; tuttavia, dal punto di vista terapeutico l'impatto di queste linee guida non è stato ancora indagato.

In questo studio Alberto De Lorenzo, dell'IRCCS Istituto Clinico Humanitas di Rozzano (Milano) e colleghi di un'ampia collaborazione nazionale (Italian CIDP Database Study Group) hanno

applicato i criteri clinici per le varianti CIDP delle linee guida EAN/PNS 2021 a 369 pazienti inclusi nel Registro italiano CIDP che soddisfacevano i criteri elettrodiagnostici EAN/PNS 2021 per la CIDP.

Dai dati raccolti, è emerso che, utilizzando i criteri clinici EAN/PNS 2021, 245 pazienti hanno ottenuto una diagnosi clinica di CIDP tipica o variante CIDP (66%). Nello specifico, sono stati identificati 106 pazienti con CIDP tipica (29%), 62 con CIDP distale (17%), 28 con CIDP multifocale o focale (7%), 4 con CIDP sensoriale (1%), 27 con CIDP a predominanza sensoriale (7%), 10

con CIDP motoria (3%) e 8 con CIDP a predominanza motoria (2%). I pazienti con CIDP multifocale, distale e sensoriale presentavano compromissione e sintomi più lievi. I pazienti con CIDP multifocale avevano meno frequentemente una velocità di conduzione ridotta e una latenza dell'onda F prolungata e avevano livelli più bassi di proteine nel fluido cerebrospinale. I pazienti con CIDP distale presentavano più spesso potenziali d'azione muscolari composti distali ridotti. Dal punto di vista della risposta alla terapia, i pazienti con CIDP motoria non hanno ottenuto un miglioramento dopo trattamento steroideo, mentre quelli con CIDP a predominanza motoria sì. Nessuno dei pazienti con CIDP sensoriale ha risposto agli steroidi, mentre la maggior parte di quelli con CIDP a predominanza sensoriale lo ha fatto.

Secondo le conclusioni degli autori, **i criteri EAN/PNS 2021 per la CIDP consentono una migliore caratterizzazione delle varianti di CIDP, permettendone la distinzione dalla CIDP tipica e un trattamento più appropriato per i pazienti.**

la NEUROLOGIA *on line*

italiana AGGIORNAMENTO E INFORMAZIONE PER LO SPECIALISTA NEUROLOGO

Un **SITO** semplice e facile da consultare, arricchito di contenuti multimediali

Una **NEWSLETTER** con approfondimenti dalla letteratura e highlights dai congressi



ISCRIVITI GRATIS ALLA NOSTRA NEWSLETTER

neurologiaitaliana.it/iscrizione-newsletter/

54° CONGRESSO SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA

Roma, 9-12 novembre 2024
Centro Congressi La Nuvola



Sin
SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA



SEGRETERIA ORGANIZZATIVA CONGRESSUALE

Fondazione Società Italiana di Neurologia SIN
Via del Rastrello 7 - 53100 Siena
Tel. 0577 286003 - email: info@neuro.it - www.neuro.it

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA SIN

SienaCongress
Via del Rastrello 7 - 53100 Siena
Tel. 0577 286003 - email: info@sienacongress.it - www.sienacongress.it

NEUROPATIE PERIFERICHE

Nuove evidenze scientifiche sugli effetti dei nutraceutici

La neuropatia periferica (NP) rappresenta un disturbo funzionale che può coinvolgere diverse parti del nervo con sintomi di tipo sensitivo, motorio o vegetativo.

A seguito di un danno iniziale compressivo, metabolico o iatrogeno, si innesca uno squilibrio tra produzione ed eliminazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Lo stress ossidativo che ne deriva determina un'alterazione strutturale e funzionale del nervo, con compromissione della conduzione nervosa.

Uno studio pubblicato di recente (Ferrari S et al. Evaluation of the protective effect of the bioactive compound of *Rhizoma Gastrodiae* compared to lipoic acid in an in vitro induced neuropathic pain model. *Int. J. Mol. Sci* 2024) valuta l'attività antiossidante (riduzione dei ROS; **Figura 1**), l'attività neurotrofica (produzione di NGF; **Figura 2**) e l'attività sulla mielina (produzione di MPZ; **Figura 3**) di:

- OXADIA™ (estratto secco del rizoma di *Gastrodiae elata* Blume titolata 10:1 in polisaccaridi)
- OXADIA™ in combinazione con L-Acetilcarnitina, Citicolina e Complesso Vitaminico B (Assonal)
- Acido Lipoico
- Acido Lipoico in combinazione con L-Acetilcarnitina, Citicolina e Complesso Vitaminico B (Prodotto Commerciale).

Per condurre lo studio sono stati impiegati tre modelli sperimentali 3D approvati da FDA ed EMA: 3D BioWaver, 3D EngNT in condizioni fisiologiche e 3D EngNT in condizioni di danno ai nervi periferici. Lo studio è stato condotto sui modelli in tre fasi.

- Nella prima fase è stato testato l'assorbimento e il trasporto delle molecole usando il modello di barriera intestinale 3D in vitro su cellule Caco-2 (3D

BioWaver). L'analisi ha incluso il metabolismo mitocondriale (vitalità cellulare), lo stress ossidativo, la permeabilità e la resistenza elettrica cellulare (TEER), l'assorbimento e l'attività delle giunzioni strette intestinali.

- Nella seconda fase, il prodotto metabolizzato dalle cellule intestinali passa per contiguità al modello 3D successivo, necessario per studiare il nervo periferico (3D EngNT), valutarne il metabolismo cellulare, l'infiammazione e alcuni pathways molecolari.

- Nella terza fase, il danno al nervo periferico e la demielinizzazione sono stati simulati in vitro, trattando 3D EngNT con GGF (glial growth factor), un fattore stressante in grado di indurre danno nervoso, per poi valutare l'attività mitocondriale, lo stress ossidativo, il processo infiammatorio che si evidenzia nella neuropatia e i principali pathways coinvolti nel processo di protezione mielinica e di attività neurotrofica.

Dalla **figura 1** si evince come Assonal mostri una migliore attività antiossidante, riducendo la produzione di ROS di 4 volte rispetto al Prodotto Commerciale. Nello studio inoltre, è stata valutata l'attività del fattore di crescita nervoso (NGF - neurotrofina fondamentale per la promozione della crescita e sopravvivenza delle cellule nervose periferiche) e di MPZ (proteina mielinica zero) nel modello cellulare di neuropatia periferica. Assonal ha dimostrato una maggiore capacità di aumentare i livelli di NGF rispetto al Prodotto Commerciale; ciò è utile per una migliore capacità di auto-riparazione del nervo (**Figura 2**). In più la somministrazione di Assonal aumenta i livelli di MPZ, marker coinvolto nella rigenerazione mielinica, di 1,5 volte rispetto al prodotto commerciale (**Figura 3**).

In conclusione, i risultati dello studio suggeriscono che la nuova combinazione con OXADIA™ (Assonal) è in grado di intervenire sui meccanismi alla base dei disturbi correlati alle neuropatie periferiche. ▲

Figura 1
Valutazione dell'attività antiossidante

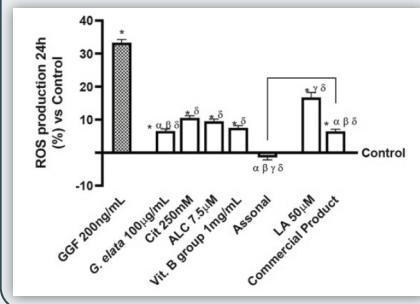


Figura 2
Valutazione dell'attività neurotrofica

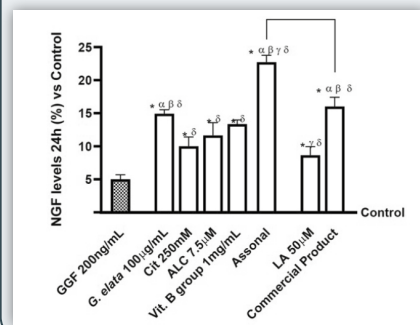
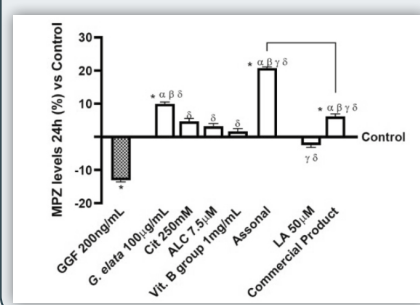


Figura 3
Valutazione dell'attività sulla rigenerazione mielinica



Note alle figure

Assonal: OXADIA™ 200mg, L-Acetilcarnitina 1000mg, Citicolina 250mg, Complesso Vitaminico B
Prodotto commerciale: Acido Lipoico 600mg, L-Acetilcarnitina 1000mg, Citicolina 250mg, Complesso Vitaminico B

IN BREVE

Sensibilizzare la popolazione e aumentare la consapevolezza sui rischi dell'herpes zoster: queste le finalità della *Shingles Awareness Week 2024*, che quest'anno giunge alla sua seconda edizione. Nell'occasione, è scesa in campo anche la Società Italiana di Neurologia per sottolineare l'importanza di non trascurare le ricadute neurologiche dell'infezione

HERPES ZOSTER

La SIN in prima linea per sensibilizzare sui rischi dell'infezione

La Società Italiana di Neurologia (SIN) condivide la *Shingles Awareness Week* (1) istituita dall'International Federation on Ageing (2) in collaborazione con Glaxo-SmithKline per aumentare la consapevolezza sui rischi dell'infezione da virus varicella zoster.

"Quest'infezione ha infatti pesanti ricadute di carattere neurologico –sottolinea il prof. Alessandro Padovani, dell'Università di Brescia e presidente SIN- che purtroppo sfuggono ai più e che è invece importante conoscere (3), tant'è che nell'ambito della nostra Società abbiamo attivato un Gruppo di Studio ad hoc" (4).

PAZIENTI POCO CONSAPEVOLI

Secondo i CDC USA oltre il 90% degli ultra50enni è inconsapevole portatore del virus e oltre il 30% degli adulti svilupperà un'infezione da herpes zoster nel corso della propria vita (5): ciononostante secondo un sondaggio condotto su soggetti con età pari o superiore a 50 anni meno del 7% si considera a rischio (6).

Svoltasi quest'anno dal 26 febbraio al 3 marzo (7), la seconda edizione della *Shingles Awareness Week* si è aperta con i risultati dell'indagine online Shin-

gles Misconceptions Survey (8) condotta l'anno scorso in tutto il mondo su 3.500 soggetti con età ≥ 50 anni dalle agenzie Pollfish e IPSOS per conto di GSK.

In Italia un campione di 300 soggetti con età compresa fra 40 e 75 anni ha confermato la scarsa consapevolezza di malattia (il 47% degli intervistati non era al corrente della sua gravità) e solo una persona su due sapeva che il grave dolore della nevralgia post-erpetica fosse uno dei principali sintomi di questa infezione, anche se una buona percentuale (64%) appare conscia del grave impatto negativo dell'infezione sulla qualità di vita.

DANNI LATENTI

A vent'anni dalla messa a punto di un vaccino (9) il virus varicella-zoster resta comunque ancora un importante agente patogeno perché durante l'infezione primaria ne induce un'altra latente a carico dei gangli nervosi sensitivi che si può riattivare successivamente in circa il 30% dei soggetti causando un'infezione cutanea a distribuzione dermatomericale (10). "Siamo abituati a pensare alla varicella come ad una malattia che colpisce soggetti giovani e che generalmente poi si esaurisce senza particolari problemi:

GLI AUTORI

A cura della Redazione



in realtà, dopo la guarigione, il virus rimane latente all'interno delle cellule somatosensoriali del sistema nervoso periferico –spiega il professor Andrea Truini, dell'Università Sapienza di Roma e membro del Gruppo di Studio SIN sul dolore neuropatico. "Se nel corso della vita l'efficienza del sistema immunitario cala per una qualsiasi condizione patologica (ad es. neoplasie, diabete ecc.) o fisiologica come l'età avanzata, il virus della varicella può riattivarsi e produrre una forma di "varicella localizzata" che va sotto il nome di herpes zoster, comunemente noto come Fuoco di Sant'Antonio. Di solito colpisce unilateralmente un'area del torace o la fronte determinando una tipica area eritematosa con numerose vescicole.

In Italia si stima che l'incidenza del Fuoco di Sant'Antonio nella popolazione generale sia pari allo 0,6% circa, ma in particolari popolazioni essa aumenta notevolmente. Al di sopra degli 85 anni ad esempio si può sviluppare nel 50% circa delle persone e il rischio aumenta di oltre tre volte in chi è affetto da diabete".

MODALITÀ DI TRASMISSIONE

Partendo dalla mucosa delle vie aeree superiori e dalla congiuntiva il virus si

dissemina per via ematica attraverso linfociti (cellule T, B, NK), monociti, cellule dendritiche e basofili (11). Passa poi sia alle cellule epiteliali, dove a livello di testa, tronco, viso e arti induce il classico esantema cutaneo con micropapule rosacee pruriginose, sia al sistema nervoso dove innesca un'infezione latente permanente. Dalle lesioni esantematiche il virus raggiungerebbe i neuroni tramite trasporto assonale retrogrado (12) portandosi ai corpi cellulari dei neuroni gangliari delle radici dorsali e dei gangli dei nervi cranici.

Una seconda via virale verso i gangli possono essere le stesse cellule T infarcite del virus durante la viremia (13).

NEURALGIA POSTERPETICA

Sia nel bambino che nell'adulto l'infezione è alla base di una significativa morbilità e mortalità con complicanze a carico del sistema nervoso (14) che vanno dalla meningite all'encefalite fino all'atassia cerebellare e a gravi sindromi algiche come la neuralgia posterpetica (15) fino pare anche a un aumento del rischio di demenza (16).

Negli anziani, soprattutto per il calo dell'immunità T-mediata legata all'invecchiamento (17), la riattivazione dell'infezione latente provoca un'eruzione cutanea grave e dolorosa complicata da neuralgia posterpetica (18).

“La riattivazione del virus comporta inevitabilmente un danno delle cellule somatosensoriali del sistema nervoso periferico con disturbi della sensibilità –prosegue il prof. Truini. Si sviluppa così un dolore di intensità molto severa che condiziona negativamente le normali attività quotidiane, incluso il sonno. Anche se in genere questo dolore tende a risolversi nel giro di alcuni mesi, nel 30% dei casi può protrarsi per anni, trasformandosi in una condizione nota come nevralgia posterpetica a cui sono più esposti i soggetti fragili con malattie croniche o età avanzata”.

“Questa nevralgia è caratterizzata da un dolore severo e persistente nell'area dell'eruzione cutanea, descritto come bruciante, pungente, lancinante o a scossa elettrica –spiega la prof.ssa Marina De Tommaso, dell'Università di Bari e responsabile del Gruppo di Studio SIN sul dolore neuropatico. Molte persone sviluppano anche una particolare forma dolorosa chiamata allodinia meccanica dinamica che consiste nel percepire un dolore molto intenso quando si sfiora la cute affetta, al punto che gli stessi indumenti diventano intollerabili. Purtroppo, ad oggi, non esiste una terapia in grado di ridurre efficacemente questo dolore, condizione che non a caso gli è valso l'appellativo di refrattario.

La prevenzione è il metodo più

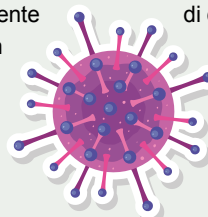
efficace per evitare le spiacevoli conseguenze dell'infezione e la vaccinazione contro l'herpes zoster riduce dell'80% l'incidenza del Fuoco di Sant'Antonio e delle sue conseguenze neuropatiche, dolorose e invalidanti”.

I VANTAGGI DELLA VACCINAZIONE

In molti Paesi industrializzati viene somministrato regolarmente il vaccino vivo attenuato contro la varicella, pratica che nell'ultimo decennio ne ha pressoché dimezzato l'incidenza (19) inducendo immunità personale e di gregge (20) anche se c'è chi contesta che la diminuita circolazione del virus wild type possa comportare un calo dell'immunità nei soggetti già infettatisi in passato.

I soggetti vaccinati colpiti dall'infezione sostenuta da virus wild type sono invece significativamente pochi (21) rispetto ai soggetti sani immunocompromessi o agli anziani con fisiologico decadimento immunitario (22).

“Il vaccino riduce peraltro il rischio di molte complicanze erpetiche come vasculiti, nevralgie, stroke, patologie oftalmiche e viscerali (23) con un notevole risparmio di costi socio-sanitari e di gravame per i pazienti (24) – conclude la prof.ssa De Tommaso –un aspetto che investe in maniera cospicua anche il versante neurologico (25)”. ▲



Referenze

1. <https://www.drugtopics.com/view/raising-shingles-awareness-with-first-ever-shingles-awareness-week>
2. <https://ifa.ngo/about-us/>
3. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/imj.15048>
4. https://www.neuro.it/web/eventi/NEURO/gruppi.cfm?p=DOLORE_NEUROPATICO
5. <https://www.cdc.gov/shingles/about/index.html>
6. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/index.html#shingrix%20>
7. <https://www.immunizationmanagers.org/resources/shingles-awareness-week-2024-social-media-templates/>
8. <https://retailpharmacymagazine.com.au/new-survey-research-exposes-lack-of-shingles-awareness-among-at-risk-australians/>
9. https://web.archive.org/web/20160526153526/http://jid.oxfordjournals.org/content/197/Supplement_2/S170.long
10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.11.007>
11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC111664/>
12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC189355/>
13. <https://doi.org/10.1128/jvi.63.5.2392-2395.1989>
14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33216946>
15. <https://academic.oup.com/jid/article-abstract/161/6/1095/905331?redirectedFrom=fulltext>
16. <https://content.iospress.com/download/journal-of-alzheimers-disease/jad230718?id=journal-of-alzheimers-disease%2Fjad230718>
17. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/erv.10.32>
18. <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1329012>
19. <https://www.epicentro.iss.it/varicella/aggiornamenti>
20. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.12330>
21. <https://doi.org/10.1086/653605>
22. <https://books.google.it/books?id=xtVrAAAAAMAAJ>
23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29463421>
24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30685248>
25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33364107>



L'AUTORE

Bruno Colombo

*Coordinatore di Area Assistenziale Neurologica,
Dipartimento di Neurologia, Università Vita-Salute,
IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano*

Questo elaborato è il riassunto della lettura prodotta al Congresso del Gruppo di Studio SIN di Storia della Medicina, Venezia, Biblioteca dei Domenicani, Scuola Grande di San Marco, 28 Ottobre 2023

COMUNICARE una DIAGNOSI in NEUROLOGIA

LA COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI

La comunicazione della diagnosi è momento relazionale fondante, dove la prassi medica deve essere non solo un aspetto tecnico di applicazione di una scienza (classificativa e nosologica) ed il soggetto malato non solo un caso da considerare come una manifestazione di legge patologica generale. È evidente che nel momento della comunicazione della diagnosi la relazione si crea su piani che sono apparentemente divergenti: simmetrici (due esseri umani che si rapportano) e asimmetrici (ruoli e competenze diverse e assegnate di fatto all'interlocutore medico). Quest'ultimo modello "asimmetrico" ricalca in realtà

la visione Ippocratica di attività/passività, dove unico soggetto attivo con etica paternalistica era il medico, mentre il paziente non avendo conoscenza tecnica veniva considerato come incapace di decidere moralmente. La *Téchne* del medico (ovvero la abilità, perizia professionale, padronanza delle regole di un mestiere) procedeva per esperienze e tentativi alla ricerca del *Kairòs*, cioè del momento opportuno in cui intervenire con una prestazione verso il paziente. Ma nella medicina moderna, intesa come un insieme armonico di tecnologia ed antropologia medica, accanto alla applicazione delle scienze deve sussistere con pari dignità il rapporto interumano tra medico e paziente: un rapporto di dualità che diventa necessariamente

pluralità coinvolgendo anche i risvolti sociali e culturali derivati da tale interazione. La ricerca di una convergenza interpretativa è quindi elemento essenziale. Trovare riferimenti, capire ciò che il malato conosce della malattia o ciò che desidera sapere della stessa, ascoltare la narrazione del vissuto pregresso sul quale si è inserita la cesura della patologia sono elementi basilari per poter ricreare un terreno che renda realistica una condivisione di storia, cultura ed emotività. Se il neurologo non rinuncia alla propria soggettività e percepisce il paziente solo come un oggetto di intervento pratico, si va incontro ad una posizione di disumanizzazione che può tradursi in un sentimento di onnipotenza, considerando il soggetto malato



come solo un “qualcosa” da riparare. Al contrario, se anche il neurologo si orienta verso il paziente come oggetto di conoscenza (aprendosi al giudizio e alla critica dell’operato, guadagnando di fatto la fiducia riflessa del paziente), le basi per una alleanza terapeutica si potranno concretizzare fin da subito come più solide e potenzialmente durature. Di fatto, per costruire in modo positivo questo rapporto, dovranno convergere nella medesima figura (quella del medico) anche altre accezioni quali quelle di educatore, consigliere e testimone attivo.

IL NEUROLOGO DI FRONTE ALLA MALATTIA CRONICA: IL RAPPORTO CON IL PAZIENTE

Nella maggior parte delle malattie neurologiche, dove la cronicità è un aspetto prevalente, non è definibile in prospettiva una guarigione, ma un passaggio graduale verso condizioni di salute sempre più precarie e limitanti l’autonomia del soggetto: le terapie possono in alcune patologie ritardare la progressione di situazioni cliniche di grave instabilità, fornendo una spettanza di vita maggiore, ma di converso richiamando la necessità di una assistenza sempre più complessa e personalizzata (1).

Dal momento della diagnosi, l’incontro di due soggetti (neurologo e malato) diverrà per entrambi l’inizio di un percorso che necessariamente dovrà condurre ad un cambiamento: il prendersi cura di un malato affetto da una malattia definibile come cronica significa per il neurologo dover mettersi infatti in relazione con una persona che è entrata improvvisamente in contatto con la propria fragilità e vulnerabilità. Partendo da questo presupposto, l’atteggiamento più adeguato all’ascolto di un soggetto che sperimenta questa nuova prospettiva di vita deve essere quello della comprensione non solo dei sintomi, ma anche delle emozioni: siano esse espresse o celate.

Di fatto, in questi ultimi anni, il rapido sviluppo delle tecniche diagnostiche (sia laboratoristiche che di neuroimmagini) ha frequentemente portato il neurologo a dare una sempre maggiore attenzione

al concetto specialistico di “malattia” (in particolare riguardo la classificazione di probabilità o certezza o nella discriminazione di forme affini o correlate) rispetto all’importanza della figura del “malato”. Ciò ha condizionato le interazioni relazionali fra i due soggetti, particolarmente nei tempi e nelle modalità del colloquio (generalmente sempre più brevi), e nella difficoltà di mantenere un rapporto continuativo nel tempo che consolidi la storicità del sodalizio contrattuale medico-paziente. Si assiste sempre di più ad una distanza fra il bisogno di salute richiesto dal paziente e quanto il neurologo può offrire in termini di condivisione, umanità e presenza. Eppure, il momento di interscambio comunicativo fra persone (chi soffre da una parte, ovvero il malato di una patologia cronica) e chi deve accudire al disagio dall’altro (il neurologo) è forse quello più civile, etico e paritario nell’ambito dello sviluppo di un rapporto destinato a continuare nel tempo, se mantenuto in un contesto emotivo fluido e biunivoco, in continuo divenire (2).

Per questo, considerando il paziente cronico come un soggetto da seguire per un lungo periodo, diviene necessario instaurare fin da subito una relazione comunicativa e costruttiva che sia di ascolto e di cooperazione, capace di promuovere e favorire per quanto possibile anche le autonomie del soggetto con strategie operative positive. La posizione occupata dal medico rispetto al paziente è quella infatti di “base sicura”, e solo la sua affidabilità e disponibilità saranno per il paziente i cardini per far crescere un sentimento di speranza e di fiducia. Gli obiettivi del percorso di affidamento per una malattia cronica andranno condivisi, ed il neurologo dovrà soprattutto comprendere come il peso più gravoso che un malato affetto da una patologia cronica deve e dovrà sopportare è e sarà per lo più legato all’impatto sulla sfera emotiva, oltre che su quella fisica. La capacità di tranquillizzare l’immaginazione del malato sarà quindi il primo impegno del medico nell’affrontare il rapporto a lungo termine in una malattia cronica neurologica.

Ma come si dovrebbe porre il neurologo

di fronte a una comunicazione diagnostica, nello specifico per una malattia cronica, che ha comunemente caratteristiche e prognosi estremamente variabili da soggetto a soggetto? Pur avvenendo la comunicazione stessa in un contesto di sottile incertezza, le basi teoriche sulle quali si dovrebbe impostare il dialogo sono semplici, ma racchiudono concetti che vanno proposti con consapevole ragionevolezza. In particolare:

1. La malattia è un processo di estrema complessità, talora caotico, con esito a volte imprevedibile.
2. Non è possibile conoscere sempre l’effetto di una terapia sulla base delle conoscenze e considerazioni fisiopatologiche.
3. L’andamento di una malattia può essere spiegato solo in termini probabilistici (ipotesi Bayesiana), senza per questo escludere la necessità di utilizzare il massimo delle conoscenze e delle certezze per risolvere ogni singolo caso e per applicare la migliore terapia possibile in quel momento per quella persona.

Partendo da queste considerazioni sarà possibile sviluppare quel patto solidale che contenga dei punti fissi di sviluppo e di operatività: chiarezza sulla diagnosi (utilizzando una terminologia che sia di fatto adeguata alla capacità di comprensione del malato), volontà reciproca di instaurare un rapporto interrelazionale biunivoco aperto e dialettico (alleanza terapeutica), continuità di assistenza (in particolare evitando il senso di distacco e di abbandono che può derivare da un eventuale andamento non favorevole nel tempo della terapia) (3-4).

Nel comunicare la diagnosi e di conseguenza la prognosi (in particolare se in un soggetto giovane) va però sempre considerata la condizione che patisce imprevedibilmente il malato: passare da una realtà di persona “sana” a quella di “paziente”, da una percezione di interessezza fisica a quella di frattura, dal senso di pienezza a quello di perdita e svuotamento, da un immaginario futuro in divenire (progetti di vita, di familiarità, di gravidanza nella giovane donna) a una visione di incertezza e non prevedibilità. L’emergenza di una malattia disgrega

TABELLA 1 COMUNICARE UNA DIAGNOSI

- Creare uno spazio comunicativo adeguato (setting), in un contesto idoneo, protetto e riservato
- Capire il livello di conoscenza del problema medico da parte del paziente
- Individuare quale sia il desiderio di conoscenza (se e quanto il soggetto desidera sapere della sua patologia)
- Creare un allineamento informativo con il malato, ovvero saper condividere le informazioni per evitare errori di interpretazione
- Riconoscere le emozioni del malato: Adattative (quali, negazione temporanea, rabbia, paura, speranza) e Disadattative (quali, colpa, ansia, catastrofismo emotivo, negazione)
- Rispondere e chiarificare, generare un accordo/contratto sul futuro



infatti e separa il soggetto dall'immagine corporea precedente, disunendo drammaticamente l'integrità psicofisica della persona ed agendo in modo disruptivo sia sulla norma anatomica e organico/funzionale che soprattutto su quella sociale e intima (ovvero la presa di coscienza dell'organico nella sfera rappresentativa e simbolica del singolo soggetto).

Il colloquio deve quindi essere sempre motivazionale, orientato cioè a favorire nel paziente istanze di cambiamento che siano specifiche e raggiungibili attraverso un processo graduale, passando da una iniziale fase di contemplazione (relativamente alla diagnosi ed alla eventuale terapia programmata) ad una di determinazione e azione verso la riacquisizione di un nuovo equilibrio psicoemotivo

capace di sostenere il peso della nuova condizione di soggetto malato.

Gli stadi di questo atto comunicativo sono riassunti nelle **TABELLE 1 e 2**.

LA MALATTIA CRONICA: DALLA PARTE DEL PAZIENTE

Considerando in tal modo il concetto di malattia, si possono meglio capire i tratti reattivi e disadattativi che si possono manifestare al momento di una diagnosi. La prima reazione che va a turbare la psicologia del soggetto malato è quella di shock: il soggetto sperimenta una condizione di catastrofismo dovuta alla rottura di una continuità del sé, vissuto come non più integro, non più efficiente. La persona, non preparata a questa

rivelazione, mette generalmente in atto dei meccanismi di difesa (spostamento o negazione) che di fatto sono un tentativo di limitare la pressione emotiva verso la diagnosi. In questo modo il malato tenta di allontanarsi dalla gravità del problema cercando di evitarlo, e distogliendosi di minimizzarlo, non considerarlo. Successivamente nasce un contrapposto meccanismo di reazione che può a volte sfociare in atteggiamenti poco controllati di ostilità e rabbia. Il paziente si ostina a voler ricercare possibili cause che abbiano potuto generare la malattia, rimugina su fatti precedenti che abbiano influito nel favorire l'insorgenza del quadro clinico spesso creandosi granitiche convinzioni su possibili "colpe" esterne. Infine, si arriva alla fase di elaborazione: a questo punto il soggetto è più disposto ad una riflessione che permetta la messa in atto di strategie di comportamento in grado di favorire un adeguamento alle nuove necessità psicofisiche legate alla diagnosi ed alla successiva terapia (5). Si può parlare di "stadi del dispiacere" come di esperienze legate al concetto di perdita (di indipendenza e di opportunità), elaborate come risposta alla nuova diagnosi (**TABELLA 3**).

In questa storia, il neurologo deve sapersi inserire con capacità e umanità, presentandosi come personalità equa, portatrice di principi etici, aperture e qualità relazionali. In particolare il curante dovrà però dimostrare:

1. Autonomia (sapendo anche rispettare le richieste del paziente favorendone il diritto alla informazione),
2. Beneficenza e non-malevolenza (cercando di usare una terminologia prudente nella comunicazione della diagnosi, non tranchant o aggressiva, soprattutto mantenendo sempre una visione di speranza nel futuro sviluppo della malattia e della sua cura),
3. Giustizia (rispettando la possibilità di accesso uguale di ciascun malato alle risorse assistenziali) e
4. Integrità morale della professione (facendo coesistere esperienza personale e conoscenza scientifica come fattori prioritari per un progetto di cura individualizzato) (6-7).

La comunicazione della diagnosi com-

TABELLA 2. COMUNICARE UNA PROGNOSI

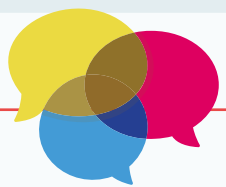
- Preparare il colloquio in base alla patologia che si è diagnosticata
- Relazionarsi con la persona
- Permettere al paziente di esprimere le proprie preferenze sull'informazione da fornire
- Dare le informazioni prognostiche in base ai bisogni espressi dal malato
- Saper riconoscere e accettare le emozioni emerse
- Fornire realisticamente progetti con una base di speranza
- Favorire il colloquio e le domande da parte del paziente, evitando di interromperlo o reagendo in modo non appropriato alle espressioni emotive dello stesso
- Favorire un ruolo collaborativo nelle scelte terapeutiche





TABELLA 3 STADI DELL'ELABORAZIONE DEL DISPIACERE

- Negazione della condizione e dei cambiamenti
- Rabbia estesa
- Contrattazione (senso di colpa verso se stesso, come causa della malattia)
- Depressione e ansia come risposta alla perdita
- Accettazione della realtà/ nuova normalità con attitudine proattiva



informati sulla tipologia della malattia e sul rationale che sta alla base della scelta terapeutica sono quelli più facilmente aderenti alla cura nel tempo (9). Quello che va favorito nel paziente è il processo di ripresa del controllo di se stesso (empowerment), valorizzando le potenzialità, rafforzando gli aspetti propositivi della personalità e del carattere del soggetto, stimolando l'autostima e i processi decisionali. Il paziente deve sentirsi capace di un ruolo gestionale e non passivo, assumendosi come *locus of control* una figurazione partecipe e collaborativa nel processo di cura.

In tal senso va inserito il concetto di coinvolgimento attivo del paziente (engagement). Questo momento ha lo scopo di valorizzare e favorire in un processo costruttivo l'autodeterminazione del malato relativamente ai propri bisogni e preferenze nel percorso di cura. La finalità è quella di aumentare la motivazione del soggetto verso un progetto di decisioni condivise con il neurologo per sviluppare una personalizzazione del progetto di cura. Le conseguenze favorevoli di un coinvolgimento attivo sono riassunte nella **TABELLA 4**. Il raggiungimento di una posizione di accettazione dello stato di salute grazie anche ad una scelta di co-autorialità del percorso terapeutico permetterà di considerare la malattia come una condizione non totalizzante, ma sinergica alle altre sfere positive di vita (consapevolezza, integrazione nel piano di crescita identitaria). In questo contesto, il neurologo dovrà essere controparte anch'essa attiva e responsabile nel sostenere il malato ed aiutarlo ad assumere un ruolo presente e partecipativo nella gestione della propria salute. Di fatto, l'ascolto, l'accoglienza delle aspettative e delle esigenze, la creazione di un contesto relazionale motivante sono i presupposti indispensabili per costruire un progetto elaborativo di rispettosa condivisione. Il linguaggio riveste quindi un ruolo fondamentale in questo processo in divenire che parte dalla comunicazione diagnostica, considerando che il paziente chiede fondamentalmente al medico disponibilità, attenzione e soprattutto tempo. Fin dal primo approccio, nella pragmatica

porta in definitiva la presentazione di una terapia che potrebbe generare dei cambiamenti di comportamento. Talora la tendenza da parte del paziente è quella di opporsi o fare resistenza alle prescrizioni se vengono colti più gli effetti negativi (effetti collaterali) che i vantaggi. Si attua quella che viene definita reattanza psicologica, ovvero la sensazione che il paziente ha di perdita (o anche solo di minacciata mancanza) di tutti quei comportamenti liberi di cui ogni individuo dispone o presuppone come sempre esercitabili, nel presente e nel futuro. La reattanza psicologica è un fenomeno motivazionale specifico, diretto, legato alla sensazione di perdita di controllo su aspetti della propria esistenza (causa la malattia) considerati come acquisiti o garantiti. Ne deriva frequentemente un atteggiamento di sfida da parte del paziente, di non cooperazione se non addirittura di ostilità, che può sfociare (nel momento di consapevolezza di eventuale difficoltà nel ripristinare comportamenti o situazioni limitate dalla malattia) a stati di abbandono ed impotenza, fatalismo, negativismo e depressione (8).

In questo contesto, i modelli di relazione medico-paziente devono privilegiare la parte interpretativa e deliberativa, cercando un intervento che medi fra valori conflittuali del paziente (con bisogno di

chiarimenti) e sentimenti di apertura (con necessità di discussioni approfondite) verso il nuovo stato patologico definito dalla diagnosi. Compito del neurologo sarà quello di comprendere le posizioni del paziente e di illustrare le possibili opzioni terapeutiche permettendo una condivisione delle conclusioni tracciate nello spirito di promozione del benessere del malato. L'autonomia del paziente va in questo caso accettata, valorizzando la consapevolezza etica del sé nei confronti delle opzioni di cura, assumendo un ruolo medico che sia in definitiva di accompagnatore, consulente, consigliere, ma anche insegnante solidale. Il paziente deve essere informato in modo veritiero, soprattutto se si tratta di una diagnosi precoce dalla quale deriverà un trattamento terapeutico altrettanto rapido.

Di fatto, l'aderenza ad una futura terapia è strettamente correlata ad una condivisione fin dai tempi più precoci (il momento della diagnosi e del progetto di cura) della stessa scelta. Un atteggiamento proattivo del medico, capace di cogliere le caratteristiche educative, individuare le preferenze e valorizzare la attitudine di fiducia verso la cura è fondamentale per sostenere le basi di un percorso che si svilupperà necessariamente nel tempo. Di fatto, i malati che sono stati ben

TABELLA 4 OBIETTIVI DEL PROCESSO DI ENGAGEMENT DEL PAZIENTE

- Miglioramento nella qualità di vita (crescita personale in termini di integrazione, espressione ed attività)
- Facilitazione nella gestione del soggetto malato (coinvolgimento attivo nel piano di cura)
- Conseguente riduzione nelle spese sanitarie



TABELLA 5 LE MODALITÀ DELL'ATTO COMUNICATIVO

- Rivolgersi in modo diretto al paziente, coinvolgendo se possibile i familiari
- Usare terminologie semplici, non sovrapporre concetti, adattarsi alla capacità di comprensione del paziente e dei congiunti anche tramite esempi pratici
- Ripetere le informazioni fondamentali relative alla diagnosi sia in apertura che in chiusura del colloquio
- Essere certi che il paziente abbia compreso quanto illustrato nel colloquio
- Favorire un ascolto attivo, non interrompere eventuali interventi del malato, intendere in modo appropriato le preoccupazioni e l'emotività del soggetto
- Mantenere un atteggiamento di fiducia, comprensione e proattività, creare una sincronizzazione relazionale emotiva



comunicativa va inserita una particolare attenzione al codice non verbale di significazione e segnalazione (mimica, gestualità, postura, comportamento, tono e timbro della voce, accento). La comunicazione non verbale produce in chi la recepisce (paziente) una esperienza emozionale che è in grado di modulare una interazione attiva, che se positiva favorirà fin da subito un atteggiamento cooperativo e aperto. In questa prospettiva, il neurologo dovrebbe considerare la sua figura come quello di chi offre al paziente le condizioni per poter analizzare gli aspetti più spiacevoli della malattia. La maggior parte di questi possono essere introiettati e valutati dal paziente solo se condivisi e sostenuti da chi può porsi come guida, fornendo soprattutto ascolto e tempo dedicato. In generale il medico vive il tempo più per la sua natura cronologica, per il malato invece la percezione cade più sul vissuto, sulla storia, e sembra avere flusso e velocità diversi. È con il linguaggio sviluppato nel tempo che i due soggetti (medico e paziente) si conoscono, non solo attraverso informazioni, ma con la raccolta/accolgenza di una storia, con la volontà di farsi capire e di ascoltare, in un processo biunivoco, attivo e produttivo (10) (TABELLA 5).

LA MALATTIA CRONICA: DALLA PARTE DELLA FAMIGLIA

Una diagnosi di malattia cronica com-

porta, nell'ambito del gruppo familiare, la necessità di dover gestire una condizione imprevista capace di provocare una necessaria revisione totale dell'equilibrio interno. Rispetto allo status quo precedente, vengono a riposizionarsi i bisogni di ciascun membro: i modelli di comportamento vanno riorganizzati in funzione di un adattamento che permetta una convivenza prolifica con il malato e nello stesso tempo che non provochi dissesti nelle dinamiche interpersonali. Una malattia cronica impone ai familiari una responsabilità nuova, con necessità di nuove priorità, impiego di risorse emotive e riorientamento organizzativo nell'ambito dei ruoli. Il malato cronico e bisognoso di cure per lunghi periodi ha necessità di una famiglia che funzioni in modo flessibile e bilanciato, in particolare per non caricare eccessivamente di fatica il principale caregiver e nel contempo far mantenere al paziente una residua autonomia. La gradualità nel decorso di una malattia cronica (ad esempio malattia di Alzheimer o malattia di Parkinson) rende possibile un progressivo e costante adattamento in funzione dell'avanzamento del quadro clinico verso una riorganizzazione dei ruoli relazionali, favorendo in tal senso un incremento dei livelli di coesione (intesa come vincolo emozionale che lega in modo reciproco i membri della famiglia). Nello stesso tempo, le crescenti necessità di sostegno e accudimento rendono più problematica la persistenza di una solidarietà familiare continua. Le

varie tipologie di famiglia possono reagire con vari gradi di apertura in virtù della loro dimensione sociale e dei loro tratti specifici (iperprotettive, disimpegnate, chiuse, bilanciate o disperse). I migliori fattori prognostici affinché una famiglia produca un adattamento adeguato ai bisogni di un soggetto affetto da malattia cronica sono quelli di: buona coesione, mancata conflittualità interna, apertura comunicativa e rilevante capacità emotiva espressiva. La risposta della famiglia alla diagnosi di malattia cronica ricalca spesso inizialmente quella del paziente: le fasi di negazione, incredulità, spostamento si sovrappongono, portando però ad una fase conclusiva riassuntiva che è quella dell'ipercoinvolgimento. Tutta l'organizzazione della famiglia si concentra attorno alla cura del malato, generando spesso ansia e disordine adattativo. L'iperprotettività nasconde una forma di difesa dalla sofferenza, specie quando la malattia cronica raggiunge livelli tali da riconoscere la non autosufficienza del soggetto. In questo caso, la figura del caregiver familiare principale riveste una importanza fondamentale, basandosi sui principi etico-relazionali della "cura della riconoscenza" all'interno del classico feed-back intergenerazionale. Il principale caregiver va gratificato in questo suo stato, alimentando la sua autostima e sostenendo la positività del suo ruolo sociale. Questo per evitare possibili situazioni di insofferenza emotiva (burn-out) che andrebbero ad incidere anche sul benessere del malato cronico.

"TO CURE, TO CARE"

Bisogna saper creare, fin dal momento della comunicazione della diagnosi, un rapporto diretto che per il medico deve rappresentare coscientemente il porsi e riscoprirsi ogni volta, per ogni singolo paziente, come figura nuova (curante) di fronte ed al servizio di un'altra figura nuova (il malato, inserito in una nuova realtà familiare, culturale e sociale). Di conseguenza, l'atteggiamento dovrà essere quello di un medico capace di curare, ma anche di prendersi cura (to cure, to care), in una medicina che abbia il paziente sempre al centro del



processo di assistenza e di accoglienza. In tal senso, al di là del lavoro diagnostico diviene necessario per il medico il sapersi confrontare con il significato unico e soggettivo che la patologia può avere per il singolo soggetto/paziente. In questo percorso, non si abbandonerà il paradigma classico del medico che si occupa della malattia (esperto della "disease"), ma lo si potrà integrare con la presa in carico anche della percezione di patologia che ogni singolo malato sviluppa ("illness") e della interpretazione sociale e familiare che viene a coinvolgere il quotidiano del paziente stesso ("sickness"). Ciò comporta lo sviluppo di una identità professionale del medico (e del neurologo in particolare) che sappia

andare oltre le capacità tecniche, includendo e valorizzando virtù comunicative e relazionali, oltre che qualità di consiglio e supporto psicologico. L'importanza di sentirsi al servizio del paziente, nel ruolo di portatore di aiuto (medico, ma soprattutto umano) e di accoglienza è cardine dello sviluppo di questo rapporto. Soddisfare i bisogni del paziente ed essere in grado di percepire l'accadimento di malattia come punto di partenza per un percorso ne è il compimento pratico. In questo senso, la medicina fatta di parola, comunicazione, vicinanza, empatia, sarà in grado di sorreggere anche il più arduo percorso farmacologico, la cui scelta risulterà facilitata dall'alleanza precedentemente creata.

Non va quindi mai dimenticato che, per il malato, il nome della patologia cronica (sclerosi multipla, sclerosi laterale amiotrofica, malattia di Parkinson) è una astrazione: la realtà è un vissuto soggettivo, e il corpo fisico che è oggetto delle speculazioni diagnostiche e delle attenzioni del curante è in realtà unicità non separabile dal corpo vissuto di chi è affetto dalla malattia stessa. ▲

RINGRAZIAMENTI

Alla mia famiglia, ai miei pazienti e a chi mi ha insegnato con l'esempio, la parola e il gesto il profondo significato di essere medico: al Prof. Nicola Canal e al Prof. Claudio Rugarli

Bibliografia

- 1) University of California MS.EPIC Team: Long term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann neurol* 2016; 80: 499-510.
- 2) Baird J et al. Therapies for mobility disability in persons with multiple sclerosis. *Exp Rev Neurother* 2018; 18 (6) 493-50.
- 3) Hudon C, Fortin F et al. Patient-centered care in chronic disease management: a thematic analysis of the literature in family medicine. *Patient Education and counseling* 2012; 88: 170-176.
- 4) Bernat JL. *Ethical issues in Neurology* 2008. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- 5) McFarlane J et al. SPIKES: a six step protocol for delivering bad news about the cost of medical care. *J Clin Oncology* 2008; 26 (25): 4200-4.
- 6) Shorter E. *Bedside manners. The troubled history of doctors and patients* 1985; New York, Simon and Schuster pag. 197.
- 7) Ley P. *Communicating with patients. Improving communication, satisfaction and compliance.* 1988 New York, Croom Helm.
- 8) Good BJ. *Medicine, rationality and experience* 1994. Cambridge University Press.
- 9) Ben-Zacharia A. Impact of shared decision making on disease-modifying drug adherence in multiple sclerosis. *Int J of MS care* 2018; (6): 287-297.
- 10) Colombo B. The art of being a doctor. In: *Brain and art. From aesthetics to therapeutics.* 2020 B. Colombo editor, pag 1-4, Springer International.

50^o anno medico e paziente

Da 50 anni punto di riferimento
per l'aggiornamento
medico scientifico del MMG

Medico e paziente
+ supplemento Algosflogos



15,00
euro

Medico e paziente
+ supplemento Algosflogos
+ La Neurologia italiana



25,00
euro

Modalità di pagamento

BOLLETTINO DI CCP
n. 94697885 intestato a:
M e P Edizioni srl
via Dezza, 45 - 20144 Milano

BONIFICO BANCARIO

Beneficiario:
M e P Edizioni
IBAN:
IT 41 V 05034 01691 00000023440
Specificare nella causale l'indirizzo
a cui inviare la rivista

CARTA DI CREDITO
Collegandosi al sito mep-edizioni.it

Ricevi
tutti i numeri
delle nostre riviste

ABBONATI SUBITO
O RINNOVA L'ABBONAMENTO!





**RIMANDATO
A DATA
E SEDE DA
DEFINIRE**

TOPICS

- **Intelligenza artificiale opportunità per la medicina e la neurologia**
- **Avanzamenti nella fisiopatologia e genetica delle cefalee**
- **Emicrania percorso donna**
- **Cefalee in età pediatrica e nell'anziano**
- **Terapie innovative dell'emicrania e loro ricadute economiche e organizzative**
- **La gestione delle forme refrattarie (emicrania, TACs, nevralgia trigeminale)**
- **I trattamenti di neuromodulazione invasiva e le terapie infiltrative**
- **Cefalee e formazione, modelli organizzativi e ruolo della società civile**
- **Cefalee e Neuroradiologia**



Associazione Neurologica
Italiana per la Ricerca
sulle Cefalee

Innovazione è la cifra interpretativa e il filo conduttore degli argomenti trattati dal **XII Congresso Nazionale ANIRCEF**.

Le cefalee stanno vivendo un esaltante periodo in cui faticosi anni di ricerca fisiopatologica hanno colto vari frutti in termini di trattamenti innovativi, forniti di una rivoluzionaria efficacia. Lo scenario delle cefalee non è però costituito da sole luci. Nonostante rappresentino la seconda più frequente e disabilitante patologia del genere umano l'attenzione su questo problema è molto scarsa, l'informazione sugli strumenti e i trattamenti disponibili è molto modesta e i pregiudizi molto diffusi. Sul territorio nazionale esistono varie strutture di sicura eccellenza, tuttavia non esiste una rete capillarmente diffusa di centri a cui si possano rivolgere i tanti soggetti coinvolti e pochi riescono ad arrivare nel posto giusto al momento giusto per usufruire di trattamenti che possono radicalmente cambiare la loro qualità di vita. Innovazione è,

quindi, anche innovazione organizzativa, occorre pensare modelli innovativi per la presa in carico e nuovi strumenti per migliorare la conoscenza e la consapevolezza del problema. Occorre sfruttare al meglio le opportunità che la capacità di analisi di grandi moli di dati ci offre; la creazione di registri di patologia, come il registro italiano dell'emicrania, ci permette di produrre dati e numeri affidabili sul percorso clinico del paziente, sull'appropriatezza prescrittiva e sull'uso di risorse sanitarie. Partendo dai dati è possibile ideare e promuovere nuove soluzioni organizzative nell'ambito della sanità pubblica tramite la creazione di reti che integrino le competenze degli specialisti universitari, ospedalieri e territoriali. Ci sono poi ancora molte forme che attendono risposte e su cui il Congresso si propone di focalizzare. Dobbiamo stare accanto alle persone che ancora cercano una soluzione e lottare con loro usando gli strumenti

della ricerca di base e clinica per trovarla. Emicrania è anche patologia di genere e molta attenzione verrà posta alla personalizzazione delle tutele e dei trattamenti. E ancora, che cosa c'è oltre il trattamento farmacologico? Quali opportunità verranno dalla applicazione dell'intelligenza artificiale alla medicina, alla neurologia e all'ambito delle cefalee? Quale spazio per i pazienti e le loro associazioni? Di questo e di molto altro si discuterà nel Congresso assieme ai più prestigiosi clinici e ricercatori nazionali e internazionali e ad alcuni dei massimi esponenti delle Istituzioni sanitarie italiane.



Cinzia Finocchi

Dr.ssa Cinzia Finocchi
Presidente del Congresso
e Presidente ANIRCEF

**PRESIDENTE DEL CONGRESSO
E PRESIDENTE ANIRCEF**
Cinzia Finocchi (Savona)

**COMITATO ORGANIZZATORE
LOCALE**

Monica Bandettini di Poggio (Genova),
Antonio Mannironi (La Spezia), Luca
Mazzella (Genova), Riccardo
Padolecchia (Pietra Ligure, SV), Maria

Gabriella Poeta (Genova), Angelo
Schenone (Genova), Carlo Serrati
(Imperia), Tiziana Tassinari (Pietra
Ligure, SV), Fabio Valguarnera
(Genova), Gianna Zocchi (Genova)

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Alberto Coccia (Pietra Ligure, SV),
Matteo Grazzini (Genova), Francesco
Tazza (Savona), Erica Viani (Imperia)

COMITATO SCIENTIFICO

Giovanni Battista Allais (Torino), Piero
Barbanti (Roma), Marco Bartolini
(Ancona), Gennaro Bussone (Milano),
Cecilia Camarda (Palermo), Gerardo
Casucci (Telese Terme, BN), Sabina
Cevoli (Bologna), Florindo d'Onofrio
(Avellino), Cinzia Finocchi (Savona),
Fabio Frediani (Milano), Francesco

Perini (Vicenza), Pietro Querzani
(Ravenna), Paola Torelli (Parma),
Davide Zarcone (Gallarate/Saronno, VA)

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

EVA Communication S.r.l. - Roma
www.evacomunication.it
Per ulteriori
informazioni:
www.anircef.it



Assonal®

SEMPRE UN PASSO AVANTI

OXADIA™

200 mg

CITICOLINA

250 mg

**NUOVA
FORMULA**

**ACETIL
L-CARNITINA**

1000 mg

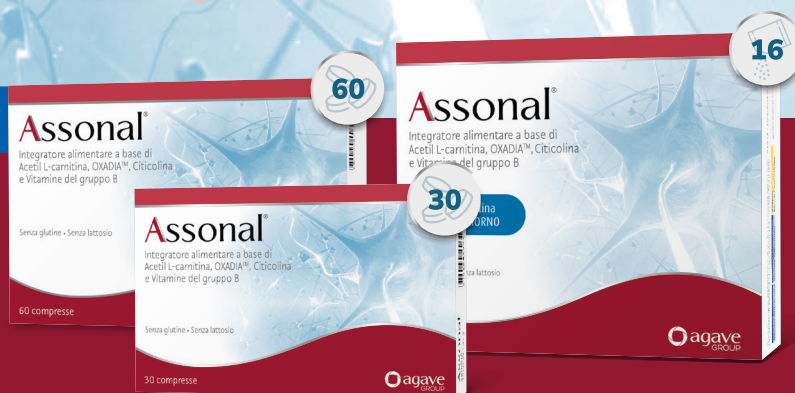
**VITAMINE
GRUPPO B**

**B1-B2-B5
B6-B12**

NUOVI FORMATI

**PER IL NORMALE
FUNZIONAMENTO DEL
SISTEMA NERVOSO***

*Vitamine B1, B2, B6, B12



2 COMPRESSE AL GIORNO

1 BUSTINA AL GIORNO



Assonal® è un integratore alimentare. Leggere attentamente le avvertenze prima dell'uso.

agave
GROUP