

Rivista italiana di

NEUROBIOLOGIA

RASSEGNA TRIMESTRALE DI SCIENZE NEUROLOGICHE APPLICATE

Organo ufficiale della Società dei Neurologi, Neurochirurghi e Neuroradiologi Ospedalieri (S.N.O.)
Official Bulletin of the Italian Society of Hospital Neurologists, Neurosurgeons and Neuroradiologists (S.N.O.)
Continuazione della Rivista di Neurobiologia - Nuova Serie VI (55) - fascicolo 2, 2009 - ISSN 0035-6336
Poste Italiane SpA - Sped. in abbon. postale - 70% - Roma

Rivista italiana di

NEUROBIOLOGIA

COMITATO EDITORIALE

Presidente Giovanni Alemà

Co-Presidente pro-tempore Domenico Consoli, Presidente della S.N.O.

Vice-Presidente Mauro Brogi

Segretario Bruno Jandolo

Vice-Segretario Giancarlo Di Battista

Membri Sergio Acampora, Elio Agostoni, Antonio Baciocco, Pietro Bassi, Eugenio Benericetti, Amerigo Boiardi, Amalia Bruni, Adolfo Brusa, Orso Bugiani, Domenico Consoli, Ferdinando Cornelio, Erminio Costanzo, Vittorio Crespi, Domenico De Grandis, Carlo Alberto Defanti, Vincenzo Dell'Aria, Alberto Dorizzi, Roberto Eleopra, Stefano Esposito, Renato Galzio, Giovanni Gazzeri, Angelo Ghezzi, Manlio Giacanelli, Salvatore Giaquinto, Donata Guidetti, Francesco Iemolo, Aldo Laterza, Lucio Lazzarino De Lorenzo, Marco Leonardini, Francesca Lo Russo, Bruno Lucci, Giuseppe Marcacci, Stelio Marforio, Giuseppe Micieli, Pietro Monaco, Enrico Morgando, Giuseppe Neri, Vitaliano Nizzoli, Daniele Orrico, Gian Andrea Ottonello, Luigi Pastore, Giacinto Perciaccante, Giuseppe Piazza, Franco Pluchino, Fabrizio Rasi, Andrea Salmaggi, Mario Savoirdo, Sergio Sbrascini, Rudolph Schoenhuber, Angelo Sghirlanzoni, Roberto Sterzi, Vito Toso, Fulvio Vallasi, Fausto Ventura

Consiglio Direttivo S.N.O. 2007-2009

Presidente Domenico Consoli **Past President** Sergio Acampora

Vice-Presidenti Marcello Bartolo, Giuseppe Neri, Fausto Ventura

Segretario Andrea Salmaggi **Tesoriere** Donata Guidetti

Consiglieri Enrico Cotroneo, Sebastiano D'Anna, Massimo De Bellis, Giancarlo Di Battista, Dario Giobbe, Maurizio Melis, Vincenzo Rossi, Angelo Taborelli, Bruno Zanotti, Giuseppe Zappalà

Comitato Scientifico Carlo Blundo, Giancarlo Di Battista, Donata Guidetti, Andrea Salmaggi

Direttore del Controllo Editoriale Giuseppe Neri

Direttore Responsabile Giovanni Alemà

Segreteria Scientifica nazionale Giuseppe Zappalà (Segretario), Teresa Anna Cantisani, Gerardo Iuliano, Giovanni Malferrari, Antonio Siniscalchi

Segreteria Scientifica romana Giovanni Mancini (Segretario) Loredana Bove, Anna Rosa Casini, Andrea Cobianchi, Maria Rosaria Cobianchi, Maria Teresa Desiato, Marta Maschio, Luigi Polidori

Direzione e Redazione via di Villa Ricotti, 36 - 00161 Roma - tel. fax (06) 44248628

Posta elettronica giovanni.alema@mclink.it

Sito Internet SNO-Rivista: <http://www.snoitalia.it> **Posta elettronica SNO** segreterie@avenuemedia.eu

Impaginazione a cura di Bagatto Libri, via Pavia, 38 - Roma - bagatto@mclink.it

Finito di stampare presso Grafica 891, via Melbourne, 10 - Roma

Registrazione del Tribunale di Roma n. 317 del 23-7-2004

In copertina: *Nervi della regione palmare*, da L. Testut, *Trattato di anatomia umana*, vol. II t. 2, *Sistema nervoso periferico*, fig. 119, Unione Tipografica Editrice, Torino 1898.

S O M M A R I O

- BRUNO LUCCI, Il progetto di ricerca interdisciplinare sulla Corea di Huntington
Dall'assistenza alla ricerca finanziato dalla S. N. O. con il lascito Gobessi pag. 49
- RENATA LONIGRO, ELISA BREGANT, GIUSEPPE DAMANTE, PAOLO BERGONZI, BRUNO LUCCI,
Patogenesi della malattia di Huntington pag. 51
Huntington's disease pathogenesis
- MAURO MONDELLI, ALESSANDRO ARETINI, FEDERICA GINANNESCHI, LUCA PADUA, Analisi della letteratura
sulle varianti anatomiche del ramo motorio del nervo mediano diretto all'eminenza
tenar e studio elettrofisiologico della mononeuropatia di questo ramo pag. 67
- GERARDO IULIANO, CONCETTA MASULLO, Gravidanza in pazienti trattate per sclerosi multipla
Planning pregnancies in patients treated for multiple sclerosis pag. 83
- GIANCARLO DI BATTISTA, ANTONIO BERTOLOTTO, CLAUDIO GASPERINI, ANGELO GHEZZI, DAVIDE MAIMONE,
CLAUDIO SOLARO e SMART STUDY GROUP, SMART (Sclerosi Multipla: Stato dell'arte),
Medico e aderenza: analisi qualitativa e quantitativa della gestione della terapia.
Risultati preliminari di uno studio osservazionale prospettico multicentrico condotto
sui pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente
nei centri ospedalieri italiani
*SMART (Multiple Sclerosis Status of Art), Physician and adherence: qualitative
and quantitative analysis of the therapy management. Prospective multicenter
observational study on patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in
italian public hospitals. Preliminary results* pag. 91
- MAURO COLANGELO, MARIO MUTO, ARCANGELO LAVANGA, ROCCO CANGIALOSI, Approccio circonferenziale
multidisciplinare a cisti ossea aneurismatica a localizzazione vertebrale (case report) pag. 95
-

Editoriale

IL PROGETTO DI RICERCA INTERDISCIPLINARE SULLA COREA DI HUNTINGTON *DALL'ASSISTENZA ALLA RICERCA FINANZIATO DALLA S. N. O. CON IL LASCITO GOBESSI*

BRUNO LUCCI

Primario Neurologo Emerito Pordenone - Coordinatore unico del progetto di ricerca

La signora Albina Gobessi, nata a Reana del Roiale (UD) il 6.aprile.1912 ed ivi residente in località Ribis, madre di tre figli affetti da Corea di Huntington, lasciò scritto nel suo testamento olografo, datato 25 novembre 1990: "La casa e il terreno vicino e l'orto desidero siano venduti al miglior offerente (e per questo nomino miei esecutori testamentari...) [...] Il ricavato dovrà essere devoluto alla società dei Neurologi e Neuroradiologi Ospedalieri (S. N. O.) con il preciso scopo di incentivare la ricerca della Corea di Huntington, malattia che ha distrutto la mia famiglia dopo indicibili sofferenze".

La signora morì il 25 dicembre 2003.

Con delibera di consiglio, nell'ottobre 2007, la SNO destinò i contributi economici, pari all'importo complessivo di euro 162.000,00, per la ricerca al fine di dare piena esecuzione alle volontà testamentarie della signora Albina Gobessi.

Furono identificati due progetti: uno proposto dal Dr. Ferdinando Squitieri a nome dell'Associazione Italiana Corea di Huntington

A. I. C. H. Neuromed di Pozzilli presieduta dal Prof. Giorgio Levi per la cifra di euro 50.000,00 ed uno proposto dal Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche dell'Università di Udine, con responsabile scientifico la dottoressa Renata Lonigro, per la cifra di euro 110.000,00.

Coordinatore generale unico del "Progetto Huntington-Gobessi-SNO" fu nominato lo scrivente.

Nel marzo 2008 partì ufficialmente, a seguito del primo finanziamento, il progetto biennale udinese.

Il progetto del gruppo di Udine proposto è interdisciplinare fra il Dipartimento di Neurologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria e l'Istituto di Genetica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine nonché il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche dell'Università degli Studi di Udine.

Il progetto prevede un braccio assistenziale con gli obiettivi di ottimizzare l'intervento diagnostico/terapeutico, compresa la disponibilità dei test genetici diagnostici gratuiti anche per i

non ricoverati, e di fornire un adeguato servizio di prevenzione e sostegno psicologico attraverso un progetto pilota; prevede inoltre un braccio di ricerca con l'obiettivo di delineare i meccanismi molecolari della malattia in modo da poter progettare terapie innovative.

È stata bandita una borsa di studio biennale che è stata consegnata alla dott. ssa Elisa Bregant, che ha personalmente e per iscritto riconosciuto alla SNO il merito della sua ricerca.

Nel braccio del progetto dedicato alla ricerca molecolare è stato avviato un primo sotto-progetto di individuazione di biomarcatori periferici, ossia riconoscibili nelle cellule nucleate del sangue, utili al monitoraggio/stadiazione della malattia negli affetti e negli eventuali presintomatici. Un secondo sotto-progetto utilizza modelli cellulari striatali animali per l'identificazione di meccanismi molecolari precoci di disfunzione neuronale nella malattia di Huntington. In fine, nel braccio del progetto dedicato all'assistenza, in stretta associazione al processo di consulenza genetica e follow-up psicologico pre-test e post-test del paziente, si è sviluppato un sotto-progetto consistente nello studio degli effetti psicologici a medio-lungo ter-

mine del test genetico e della qualità di vita di affetti e presintomatici.

Oltre cento individui si sono sottoposti al test molecolare e di questi poco più di 40 sono risultati positivi da un minimo di 39 triplette CAG fino a circa 56 ripetizioni; uno solo dei pazienti, affetto dalla forma giovanile della malattia, presentava oltre 110 ripetizioni CAG: i pazienti sintomatici presentano una correlazione inversa all'età di insorgenza.

I presintomatici sono parenti adulti degli affetti, di età generalmente inferiore a 40 anni, che hanno scelto di essere sottoposti al test genetico dopo una serie di colloqui condotti dalla psicologa.

L'attività di ricerca ha coinvolto numerosi collaboratori di varia estrazione e competenza che sono riconosciuti tutti nel gruppo di ricerca.

Oltre alle periodiche redicontazioni sullo stato di avanzamento della ricerca, abbiamo voluto approfondire molteplici aspetti della malattia e ci è sembrato interessante ed utile offrire un contributo sullo stato dell'arte della patogenesi della malattia che viene proposto dal Direttore in questo numero della Rivista, organo ufficiale della SNO.

Indirizzo:

Bruno Lucci

Via Trentino, 3

33015 Moggio Udinese (UD)

email: bruno.lucci@alice.it

PATOGENESI DELLA MALATTIA DI HUNTINGTON

Huntington's disease pathogenesis

RENATA LONIGRO¹, ELISA BREGANT², GIUSEPPE DAMANTE³,
PAOLO BERGONZI⁴, BRUNO LUCCI⁵

1. Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università degli Studi di Udine Istituto di Genetica, A. O. U. di Udine; 2. Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università degli Studi di Udine; 3. Istituto di Genetica, A. O. U. di Udine; 4. Dipartimento Interaziendale di Neurologia, A. O. U. di Udine; 5. Primario Neurologo Emerito Pordenone

RIASSUNTO

La malattia di Huntington è una patologia ereditaria, a trasmissione autosomica dominante, progressivamente invalidante e caratterizzata da corea, movimenti involontari e disfunzioni cognitive. In questo articolo vengono riassunti i progressi fatti dalla ricerca dal 1993, anno della scoperta del gene responsabile, ad oggi, in termini di comprensione dei meccanismi patogenetici alla base della patologia. In questi anni di intensa ricerca sulla malattia di Huntington, considerevole è stato il contributo alla conoscenza apportato dai modelli animali e cellulari della patologia. Il loro studio infatti, coadiuvato dallo studio istopatologico di soggetti affetti dalla malattia, ha permesso il chiarimento di molteplici meccanismi di disfunzione cellulare neuronale che si instaurano nei soggetti portatori di mutazione ed evolvono fino alla morte. La review riassume le informazioni acquisite riguardo ai principali meccanismi di neurodegenerazione. La mutazione genica induce la produzione di una proteina mutante, l'Huntingtina, che innesca meccanismi di tossicità cellulare compromettendo processi vitali della cellula nervosa come: endocitosi, trasporto intraneurale, regolazione trascrizionale dei geni, segnalazione post-sinaptica, metabolismo energetico e funzione mitocondriale, omeostasi e segnalazione cellulare e subcellulare del calcio, danno ossidativo e cascata apoptotica. La review inoltre riassume i tentativi terapeutici farmacologici, effettuati per un controllo della sintomatologia e lo stato attuale dei trapianti di cellule staminali nell'encefalo di soggetti affetti dalla malattia, trattamenti che risultano oggi ancora insoddisfacenti. Da qui la necessità di ricercare nuovi target molecolari e diverse e più efficaci strategie di intervento precoce nella terapia dell'Huntington.

Parole chiave: Malattia di Huntington, Ereditarietà, Neurodegenerazione

SUMMARY

Huntington's disease is an autosomal, dominantly inherited neurodegenerative disorder characterized by distinctive progressive symptoms that include chorea, involuntary movements, and cognitive impairments. Affected subjects exhibit a selective neuronal disfunction and loss within the central nervous system. The principal site of neurodegeneration is the caudate and the putamen where the medium-spiny projection neurons, innervated by glutamatergic afferents from the cerebral cortex and dopaminergic input from the substantia nigra, are particularly vulnerable. In this review, we summarize the progresses that have been made, since the discovery of Huntington's gene in 1993, in terms of molecular mechanisms underlying the pathogenesis of Huntington's disease. The generation of genetic animal models of the human disease enabled the characterization of numerous cellular and systematic changes over disease etiology. The causative mutation consists in the expansion of a CAG tract in the IT-15 gene that is translated in a poly-Q expansion at the N-terminus of the Huntingtine proteine. Mutant Huntingtine induces defects in a number of vital cellular processes, including endocytosis, intraneuronal trafficking, transcriptional regulation, post-synaptic signalling, energy metabolism, mitochondrial function, calcium homeostasis and apoptotic cascades. Further, this review update the current prospects for therapeutic approaches, particularly the development of targeting drugs and their testing in clinical trials. The first drug approved by the US FDA in 2008 for Huntington's disease treatment was an anti-dopamine agent, tetrabenazine (TBZ). TBZ is a potent inhibitor of vesicular monoamine transporter and causes depletion of dopamine content in the presynaptic vesicles, so targeting the calcium signalling pathway of neurons. This drug reduces motor coordination deficits in patients, however, in some patients it causes severe depression. A final overview consider the neural transplants in patients with Huntington's disease and point out still an unfavourable risk-benefit profile of this therapeutic approach.

Key words: Huntington's disease, Inheritability, Neurodegeneration

Introduzione epidemiologica e anatomico-clinica della malattia di Huntington

La malattia di Huntington (HD) è un disordine neurodegenerativo ereditario del sistema extrapiramidale, a trasmissione autosomica dominante, che colpisce dalle 4 alle 10 persone ogni 100.000 nella popolazione cau-

casica. La malattia è stata riscontrata in tutti i più importanti gruppi etnici, benché con diversa frequenza. I primi dati epidemiologici, descrittivi della malattia nel nostro paese, sono stati eseguiti nel 1977 nella provincia di Reggio Emilia (Tesi di specialità in Neurologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, non pubblicata). Studi successivi, eseguiti in differenti aree geografiche dell'Italia, hanno stimato tassi variabili, compresi tra 2,3 e 4,8 per 100.000 individui. In alcune aree del mondo si registra una più eleva-

ta frequenza della malattia a causa del così detto "effetto fondatore". Ad esempio, nella regione del lago Maracaibo in Venezuela la prevalenza della malattia è di circa 7/1000 per effetto della migrazione di un singolo individuo affetto dal Nord dell'Europa che avrebbe diffuso la mutazione tra le popolazioni locali [1]. Analogamente, pazienti affetti di origine Sudafricana deriverebbero da un unico soggetto affetto Olandese che nel 1652 si trasferì a Città del Capo [1]. Altri studi genealogici in paesi come il Venezuela, l'Australia, il Canada e gli Stati Uniti indicano l'Europa nord-occidentale come il principale serbatoio di cromosomi mutati responsabili dell'HD. Una bassa prevalenza della malattia si registra invece nelle popolazioni Giapponesi, Cinesi e Nere d'Africa, probabilmente per i minori contatti occorsi nel tempo tra queste popolazioni e quelle Europee [1]. Un'altra suggestiva ipotesi vedrebbe invece nelle popolazioni dell'Europa Occidentale una maggiore predisposizione genetica all'insorgenza di mutazioni HD "ex-novo" rispetto alle popolazioni orientali [2].

I sintomi della malattia, descritti per la prima volta da George Huntington nel 1872 nel suo articolo "On Chorea", tipicamente insorgono tra la terza e la quinta decade di vita e si possono inquadrare in tre tipologie: sintomi motori, cognitivi e psichiatrici [3, 4].

I sintomi cognitivi includono un rallentamento dei processi di informazione al cervello, risultando in difficoltà di comunicazione e programmazione, mentre il sintomo psichiatrico più comune è la depressione. I sintomi motori includono perdita di coordinazione, spasmi muscolari e corea. Con il progredire della malattia, ogni funzione che richieda un controllo muscolare risulta affetta, portando il soggetto verso una disabilità severa e complicazioni progressivamente ingravescenti nel giro di 10-20 anni dall'insorgenza dei primi sintomi clinici. Alcuni casi meno frequenti di HD presentano una insorgenza estremamente precoce dei sintomi, intorno ai 2 anni di vita (HD giovanile) ed annoverano tra i vari sintomi anche l'epilessia. Altri casi meno frequenti di HD presentano una insorgen-

za molto tardiva, anche verso gli 80 anni di età [5]. Per questa patologia non sussiste a tutt'oggi un trattamento sicuro ed efficace per tutti i sintomi.

Studi di risonanza magnetica dei cervelli post mortem di pazienti HD e di soggetti di controllo sani di pari età hanno rivelato, in primis, atrofia dello striato negli HD [6, 7]. Successivamente è stata documentata atrofia del nucleo caudato, putamen, globo pallido e talamo ed ancora riduzione del volume della corteccia dei lobi frontale e temporale in soggetti con sintomatologia conclamata [8-10]. Il principale sito di neurodegenerazione nell'HD è, quindi, il caudato-putamen ed in particolare i neuroni di proiezione spicati di media taglia (MSNs) dello striato.

Questi neuroni, innervati dagli afferenti glutamatergici dalla corteccia cerebrale e riceventi gli input dopaminergici dalla sostanza nigra, sono particolarmente vulnerabili [11]. La perdita selettiva dei neuroni GABA (acido γ -aminobutirrico) dello striato, regione del cervello che controlla i movimenti, risulta nelle ipercinesie incontrollate caratteristiche dell'HD. I progressivi cambiamenti emozionali, comportamentali e cognitivi invece riflettono il coinvolgimento di altre regioni cerebrali, appunto la corteccia e il globo pallido, il talamo, i nuclei subtalami, la sostanza nigra la sostanza bianca e, nelle fasi più tardive della malattia, il cervelletto [11, 12].

Genetica della malattia di Huntington

A differenza di altre patologie neurodegenerative come la malattia di Alzheimer (AD), il Parkinson (PD) e la sclerosi laterale amiotrofica (SLA), l'HD è causata dalla mutazione di un singolo gene, presenta quindi una ereditarietà puramente mendeliana di tipo autosomico dominante. Nel 1983 la regione genica responsabile è stata localizzata sul braccio corto del cromosoma 4 [13] e, 10 anni dopo, il gene è stato identificato [14]. La mutazione causativa della malattia di HD consiste nell'amplificazione di una triplet-

ta CAG localizzata nel primo esone del gene. Il gene codifica per una proteina ad espressione ubiquitaria, di 350 kDa, detta Huntingtina (Htt la proteina umana, htt la proteina murina) nella cui regione N-terminale il tratto CAG polimorfico viene tradotto in un tratto di poli-glutamine (poly-Q) [15, 3, 16]. Nelle persone affette, il numero di glutamine varia da 36 a 120, mentre in quelle non affette varia da 6 a 35 [17]. 40 o più glutamine determinano penetranza completa della malattia mentre 36-39 glutamine determinano una penetranza incompleta, con alcuni soggetti che sviluppano l'HD ed altri no [18]. Studi epidemiologici e genetici suggeriscono l'esistenza di una correlazione inversa tra la lunghezza del tratto CAG espanso e l'età di insorgenza della malattia.

L'espansione CAG responsabile dell'HD è instabile nella linea germinale e, quindi, nella trasmissione intergenerazionale, quando il soggetto trasmittente è di sesso maschile; presenta inoltre mosaicismi nei tessuti somatici, ossia eterogeneità di lunghezza del tratto CAG espanso nei diversi tessuti dell'affetto. La prima delle due caratteristiche, indicata come instabilità meiotica della tripletta, è il meccanismo responsabile di un'ulteriore amplificazione del tratto CAG nella progenie di maschi affetti e si accompagna ad anticipazione dell'età di insorgenza dei sintomi ed all'aggravamento degli stessi [17]. La seconda caratteristica, indicata come instabilità mitotica, non risparmia il tessuto nervoso centrale di modelli murini dell'HD e di pazienti HD [19, 20]. L'instabilità mitotica fornisce una spiegazione per un aspetto dell'HD che ha interessato i ricercatori per lungo tempo, ossia perché l'insorgenza della malattia sia ritardata nel tempo nonostante la mutazione sia presente alla nascita. È stato dimostrato infatti che l'espansione somatica del tratto CAG ereditato si verifica con l'avanzare dell'età, ed il meccanismo responsabile risiede nell'attivazione dell'enzima OGG1 (7,8-diidro-8-oxoguanina-DNA glicosilasi 1) indotta dallo stress ossidativo. Dal momento che il danno ossidativo alle cellule incrementa con l'avanzare dell'età, l'espansione somatica del tratto CAG nel gene

dell'Htt si stabilisce ed implementa nel tempo, guidando l'insorgere della sintomatologia [21].

Gonitel e collaboratori hanno dimostrato che l'incremento di lunghezza del tratto espanso di poli-Q nell'Htt mutante dei neuroni postmitotici, ossia in neuroni terminalmente differenziati e non più in duplicazione, avviene in maniera sincrona in sottogruppi di cellule neuronali in modo da generare popolazioni neuronali geneticamente distinte nel cervello di pazienti HD. Hanno dimostrato inoltre che i neuroni striatali hanno un più alto tasso di tendenza all'espansione e più alti livelli di espressione dell'Htt mutante rispetto ai neuroni corticali, alle cellule staminali cerebrali ed alle cellule gliali [22]. Questa caratteristica dello striato lascia intuire una maggiore tossicità dell'Htt mutante in questo tessuto e fornisce una giustificazione del perché lo striato sia il sito di prima vulnerabilità e morte cellulare nella malattia di Huntington.

Patogenesi della malattia di Huntington: meccanismi di disfun- zione cellulare e neurodegenerazione

Modelli animali e cellulari di malattia

Per comprendere i meccanismi che sono alla base del fenotipo patologico nell'HD, l'Htt mutante è stata fatta esprimere in una varietà di animali, inclusi nematodi, moscerino della frutta, zebrafish, ratti, topi e pecore.

Negli ultimi 13 anni sono state generate diverse linee di topi modelli dell'HD che differiscono per l'approccio utilizzato dai ricercatori nell'incorporare la mutazione causativa dell'HD nel genoma murino. Alcuni modelli di topo (R6/1, R6/2, N171-82Q) sono transgenici per il solo frammento N-terminale (primo esone) dell'Htt mutante umana, con un tratto poly-Q variabile da 82 a 150 glutammine e la cui espressione dipende generalmente da un promotore

molto più forte di quello naturale. Questi topi presentano una insorgenza e progressione della patologia molto rapide rispetto all'uomo e con una vita media molto ridotta [23, 24]; inoltre, possono presentare sintomi atipici rispetto all'HD dell'uomo adulto, come difetti del miocardio ed una certa propensione all'epilessia [25]. Altri modelli transgenici consistono in topi esprimenti l'intero gene HD umano mutato, sotto il controllo dei propri naturali domini regolatori. Questi topi che, date le grandi dimensioni del gene umano, sono stati generati ricorrendo ai sistemi del cromosoma artificiale di lievito (YAC-72, YAC-128) o del cromosoma artificiale batterico (BAC-HD), sviluppano un fenotipo patologico e degenerazione neuronale selettiva più simile all'HD umano, anche se con tempi di insorgenza e progressione più lenti [26, 27]. Infine, il modello murino che meglio ricapitola i livelli di espressione dell'Htt mutante nell'HD umano e gli aspetti patologici cerebrali, come la riduzione dei recettori per la dopamina specifici dello striato e la perdita neuronale, è costituito dai topi "knockin". In questi topi, una ripetizione CAG espansa (dalle 92 alle 150 ripetizioni) è stata inserita nel gene endogeno murino, omologo dell'umano. Nei topi knockin quindi, non solo la mutazione è nel contesto del gene intero ed è sotto il controllo del suo promotore naturale, ma è anche nel sito genomico naturale, normalmente occupato dal gene per l'htt nel contesto dell'intero genoma murino [28-30].

Un altro grande contributo dato dai topi knockin alla ricerca sull'HD è stata la generazione di linee cellulari immortalizzate mutanti (STHdh^{Q111/Q111}) e wild-type (STHdh^{Q7/Q7}) derivate dai neuroni striatali di embrioni di topi, appunto knockin per un tratto di 111 e 7 poliglutammine, al locus genico per l'htt murina. Altre linee cellulari sono state generate da striato embrionale di ratto allo scopo di identificare eventi precoci di disfunzione nella malattia, in assenza di formazione di aggregati di Htt mutante [31]. Questo modello cellulare esprime i primi 548 aminoacidi dell'Htt umana, sotto il controllo di un sistema inducibile dipendente dalla pre-

senza di doxiciclina nel mezzo di coltura delle cellule. Con questo sistema sono stati generati diversi cloni cellulari con un numero di ripetizioni CAG wilde-type o mutante nel frammento di Htt transgenica la cui espressione, grazie al sistema inducibile, può essere facilmente controllata dallo sperimentatore.

Sia i modelli animali che cellulari di HD hanno contribuito grandemente a chiarire diversi meccanismi patogenetici che accompagnano l'insorgenza e l'evoluzione della malattia nell'uomo.

L'Huntingtina mutante

L'intensa ricerca dell'ultimo decennio ha dimostrato che l'Htt mutante innesca meccanismi di tossicità cellulare e può indurre difetti in un gran numero di processi vitali della cellula nervosa come: endocitosi [32], trasporto intraneurale [33-35], regolazione trascrizionale dei geni [36, 37], segnalazione post-sinaptica [38], difetti nel metabolismo energetico e funzione mitocondriale [39, 40], omeostasi cellulare e subcellulare del calcio, danno ossidativo e cascata apoptotica. Gli studi condotti non solo hanno permesso la caratterizzazione di numerosi cambiamenti cellulari e sistemici nell'eziologia dell'HD ma suggeriscono che alcuni di questi, come cambiamenti di trascrizione genica e delle vie bio-energetiche della cellula, siano tra i primi eventi di disfunzione indotti dall'Htt mutante e, quindi, probabili meccanismi di innesco della tossicità cellulare.

Con quali meccanismi molecolari l'Htt mutante può indurre tossicità cellulare?

Si tratta di un guadagno di funzione tossica o di perdita di funzione wilde-type?

Nonostante l'Htt sia una proteina ad espressione ubiquitaria, gli aspetti neuropatologici iniziali sono selettivi per i neuroni spinati di media taglia dello striato. L'Htt è una proteina di grosse dimensioni (350 kDa) che è substrato per vari enzimi proteolitici. Il frammento proteolitico N-terminale dell'Htt, rapidamente si destruttura ed aggrega, sia nel nucleo che nei processi neu-

ronali delle cellule nervose [41, 42]. La parte che si accumula nel nucleo cellulare può interagire con una serie di fattori di trascrizione differenti, determinando alterazione dell'espressione di molti geni [43]. Molti studi recenti inoltre riportano che una piccola porzione dell'Htt mutante si associa a diversi organelli subcellulari, oltre al nucleo, come i mitocondri, i lisosomi, il reticolo endoplasmatico e la membrana plasmatica, danneggiandone la funzionalità [44-49].

Nei cervelli post-mortem di pazienti HD l'Htt mutante si presenta con la formazione di inclusioni insolubili nucleari [50] le cui dimensioni e numero comunque non correlano con la citotossicità in modelli cellulari [51] né causano neurodegenerazione in modelli murini della malattia [52]. È piuttosto la degradazione proteolitica dell'Htt mutante, nelle cellule striatali dei soggetti affetti, a risultare cruciale per lo sviluppo della malattia. L'Htt infatti può essere tagliata in molti siti da proteasi come: caspasi [53, 54], calpaine [55, 56] ed aspartil-proteasi [57]. In particolare, il sito di consenso per la caspasi-6, all'aminoacido 586 dell'Htt mutante è risultato cruciale per l'espressione delle funzioni citotossiche nell'HD. Infatti, prevenendo la proteolisi al sito 586 della proteina, si previene lo sviluppo dei sintomi comportamentali e motori in modelli murini dell'HD. Recentemente, Warby e collaboratori [58] hanno dimostrato che il frammento 586 dell'Htt viene generato dalla caspasi-6 direttamente nel nucleo cellulare piuttosto che nel citoplasma e qui viene rapidamente tagliato in frammenti più piccoli da altre proteasi. Questi frammenti solubili e a localizzazione nucleare sembrano essere i veri artefici della tossicità e morte cellulare, piuttosto che le inclusioni macromolecolari. Anche in altre patologie neurodegenerative, come l'AD [59] e diverse atassie spino cerebellari [60, 61] risulta importante poter prevenire eventi specifici di taglio proteolitico. Ad esempio, nell'AD la prevenzione del taglio della proteina precursore β -amiloide, da parte delle caspasi, previene gli aspetti neuropatologici della malattia [62].

Da quanto è stato detto, sebbene la maggior

parte delle evidenze siano a sostegno di un guadagno di funzione tossica da parte dell'Htt mutante, ci sono anche prove che alla neurodegenerazione contribuiscono meccanismi di perdita di funzione dell'Htt mutante rispetto alla wild-type. Ad esempio, l'espressione ed il trasporto del BDNF (brain-derived neurotrophic factor), dalla corteccia cerebrale ai neuroni dello striato, dove svolge funzione neuroprotettiva, richiede Htt wild-type, ma l'Htt mutante inibisce sia l'espressione del gene per BDNF sia il trasporto vescicolare dello stesso [63]. Quindi, meccanismi di guadagno di funzione tossica e di perdita di funzione da parte dell'Htt mutante possono coesistere e non si escludono a vicenda.

Alterazione dell'espressione genica nella malattia di Huntington

L'Htt ha la capacità di entrare e uscire dal nucleo cellulare grazie a specifici segnali peptidici presenti nella sequenza proteica [64]. A causa della sua localizzazione nucleare, precoce e più marcata nello striato rispetto ad altre regioni cerebrali [27], un gran numero di eventi trascrizionali risultano modulati dall'Htt mutante, inclusa l'espressione di proteine coinvolte nella funzione mitocondriale e nel metabolismo energetico [65]. L'Htt mutante nel nucleo interagisce con una serie di fattori di trascrizione diversi [66, 67, 68]. Ad esempio, la sua interazione con CREB (cAMP response element-binding protein) è considerata responsabile della ridotta disponibilità della forma fosforilata di CREB, attiva dal punto di vista trascrizionale, nel cervello di modelli murini dell'HD [69]. Le principali conseguenze di questo sequestro di CREB da parte dell'Htt mutante sembrano consistere in una riduzione dell'espressione di BDNF, afferente allo striato dalla corteccia, ed in una riduzione di espressione di alcuni geni del DNA mitocondriale, normalmente attivati da CREB [70]. CREB regola anche l'espressione di PGC-1 α un coattivatore trascrizionale che normalmente

interagisce con diversi fattori di trascrizione implicati in una ampia varietà di risposte biologiche, come la termogenesi adattativa e la biogenesi dei mitocondri. Di particolare interesse è il ruolo neuroprotettivo svolto da PGC-1 α in quanto è in grado di sopprimere le specie reattive dell'ossigeno (ROS), probabilmente aumentando l'espressione di enzimi di difesa dai ROS come rame/zinco superossido dismutasi (SOD1), manganese SOD (SOD2), catalasi e glutatione perossidasi [71]. I livelli di mRNA di PGC-1 α risultano ridotti sia nello striato di cervelli post mortem di pazienti HD, sia nei tessuti cerebrali di modelli murini di HD e sia nelle linee cellulari striatali di topo esprimenti 111 glutamine [72]. Il sequestro di CREB da parte dell'Htt mutante e la conseguente riduzione dei livelli di PGC-1 α contribuisce a spiegare la maggiore vulnerabilità dei neuroni striatali ai ROS. Alle molteplici disfunzioni trascrizionali nell'HD contribuisce l'interazione dell'Htt mutante con p53. Questa proteina, meglio conosciuta per la sua funzione di oncosoppressore, ha in realtà funzioni multiple attraverso le quali influenza processi come l'angiogenesi, la chemotassi e la trascrizione genica. Inoltre, p53 è un fattore di trascrizione e controlla i livelli di espressione dell'Htt wild-type, oltre a legare l'Htt mutante. L'interazione p53/Htt mutante incrementa la localizzazione nucleare dell'Htt aumentandone l'attività trascrizionale [66]. Infine, i livelli di p53 risultano aumentati sia nel cervello di pazienti HD sintomatici che nei modelli murini e cellulari di HD. L'inibizione dell'attività di questa proteina si correla alla prevenzione dei difetti mitocondriali normalmente osservati nella patologia [66, 73]; p53, quindi, può rappresentare un link cruciale tra l'azione nucleare dell'Htt mutante e la disfunzione mitocondriale.

Segnalazione del calcio nella malattia di HD

Lavori recenti indicano una alterata omeostasi del calcio (Ca²⁺), quindi una anomala segnala-

zione intracellulare mediata da questo ione, come causa patogenetica in diverse malattie neurodegenerative come l'AD, il PD, la SLA e l'HD. Nell'HD una delle funzioni tossiche svolte dall'Htt mutante consiste nella destabilizzazione della segnalazione del Ca²⁺ neuronale [74].

Studi di espressione genica (microarray) comparativa, condotti su cervelli di pazienti HD e di modelli murini della patologia, hanno evidenziato una comune alterazione dei livelli di espressione di proteine coinvolte nelle vie di segnalazione del Ca²⁺ [75].

L'Htt mutante inoltre può interferire direttamente con le vie di segnalazione del Ca²⁺ nei neuroni spinati dello striato, attraverso diversi meccanismi che agiscono sinergicamente e che generano un complessivo aumento della concentrazione intracitoplasmatica del Ca²⁺. Precisamente, l'Htt mutante esaspera l'attività di canali di flusso del Ca²⁺ che rispondono al glutammato rilasciato dai neuroni di proiezione cortico-striatali. Infatti, si associa e stimola la funzione dei recettori NMDAR (N-methyl D-aspartate receptor) della membrana plasmatica che mediano l'influsso di Ca²⁺ dallo spazio extracellulare al citoplasma; si lega fortemente alla regione C-terminale dei recettori R1 per l'inositolo trifosfato (InsP₃R1), presenti sulla membrana del reticolo endoplasmatico (ER), inducendo rilascio di Ca²⁺ dalle cisterne dell'ER. Sui recettori NMDAR ed InsP₃R1 vanno a convergere le vie attivate dalla dopamina rilasciata dai neuroni dopaminergici del midbrain. I recettori per la dopamina di classe D1 e D2 infatti sono espressi abbondantemente sulla membrana dei neuroni striatali. I recettori di classe D1 attivano l'enzima adenilciclastasi che porta ad un aumento dei livelli di cAMP e, quindi, all'attivazione della PKA. La PKA va a potenziare la segnalazione del Ca²⁺ mediata dal glutammato attraverso gli specifici recettori di cui sopra. L'attivazione dei recettori di classe D2 invece porta direttamente alla sintesi dell'InsP₃ ed alla attivazione dei recettori InsP₃R1 del reticolo endoplasmatico. Un ulteriore influsso di Ca²⁺ dallo spazio extracellulare avviene attraverso i

canali di membrana VGCCs (L-type voltage-gated calcium channels).

Disfunzione mitocondriale nell'HD

Alterazione del metabolismo energetico cellulare

Una funzione cruciale dei mitocondri consiste nella conversione dei nutrienti pervenuti alla cellula in energia o calore attraverso il processo di fosforilazione ossidativa. Le cellule nervose hanno una intensa richiesta energetica, che i mitocondri devono largamente soddisfare, per lo svolgimento di processi come: il mantenimento del potenziale della membrana plasmatica e il rilascio e riassorbimento di neurotrasmettitori alle sinapsi. I mitocondri hanno anche l'importante ruolo di tamponare il calcio, controllandone la concentrazione nel citosol dopo il processo di neurotrasmissione [76].

Una morfologia aberrante dei mitocondri è stata dimostrata nei tessuti cerebrali postmortem di pazienti HD sintomatici ed anche nei tessuti periferici e nei linfoblasti. Analogamente all'uomo, mitocondri in degenerazione sono stati identificati nel cervello, nel fegato e nel muscolo scheletrico di diversi modelli mutanti di topo e ratto in fase sintomatica.

Le modificazioni mitocondriali, che si traducono in alterazione del metabolismo energetico cellulare, da lungo tempo sono state implicate nell'eziologia dell'HD, basandosi inizialmente sull'osservazione che la perdita di peso corporeo da parte dei soggetti con sintomatologia conclamata è un elemento cardinale della malattia. Modificazioni nella funzionalità mitocondriale hanno un forte impatto sul metabolismo energetico cerebrale. Infatti, nei gangli della base e nel talamo di soggetti HD è stata osservata riduzione di N-acetilspartato, molecola normalmente abbondante nelle cellule cerebrali e che riflette la funzionalità metabolica mitocondriale.

Contemporaneamente, un abnorme incremento dei livelli di lattato si registra nella corteccia e nei gangli della base, ancora ad indicare una ridotta efficienza mitocondriale e/o elevata glicolisi [77].

Studi di imaging cerebrale (tomografia ad emissione di positroni) condotti al fine di evidenziare variazioni funzionali nel cervello di soggetti sintomatici, hanno rivelato una riduzione dell'utilizzo di glucosio, quindi ipometabolismo, nel caudato, putamen e corteccia cerebrale di soggetti HD sintomatici ed anche di soggetti asintomatici, portatori di mutazione, diversi anni prima dell'insorgenza clinica dei sintomi. In tutti gli studi condotti ad oggi su soggetti HD in fase preclinica l'ipometabolismo dei gangli della base si accompagna ad una ridotta densità dei recettori D1 e D2 per la dopamina e ad una riduzione di volume della sostanza bianca cerebrale, come pure, in molti casi, ad atrofia striatale. Per contro, un significativo aumento del metabolismo del glucosio si osserva nel cervelletto sia di presintomatici che di sintomatici conclamati, a sostegno del coinvolgimento tardivo di questa regione dell'encefalo nella patogenesi dell'HD. Modelli animali e cellulari di HD hanno sottolineato altre alterazioni associate al processo di fosforilazione ossidativa della cellula, come la riduzione dei livelli di cAMP nello striato, diversi mesi prima della comparsa dei cambiamenti patologici ed un ridotto consumo di O₂ e di produzione di ATP rispetto alle controparti wild-type.

Una glicolisi meno efficiente ed una minore produzione di ATP nei mitocondri può solo suggerire una disfunzione mitocondriale, ma ancora non prova un coinvolgimento diretto di questi organelli nell'eziologia dell'HD [77].

Funzione respiratoria mitocondriale

Molti gruppi di ricerca hanno saggiato la funzionalità degli enzimi della catena respiratoria mitocondriale nel caudato e putamen di pazienti HD con sintomatologia severa. Questi studi hanno dimostrato una ridotta funzionalità di diversi enzimi mitocondriali appartenenti ai complessi II, III e IV della catena respiratoria ed anche una ridotta espressione di almeno 2 pro-

teine componenti il complesso II. Per contro, nessun difetto funzionale di questi enzimi o del metabolismo ossidativo in genere è stato trovato nel cervello di pazienti HD allo stadio iniziale della malattia. Inoltre, è necessario sottolineare che nessuno dei modelli murini studiati, né la linea cellulare striatale *STHdh^{Q111/Q111}* hanno mostrato una qualche alterazione funzionale degli enzimi respiratori del complesso II mitocondriale, neanche in fase sintomatica. Solo la linea di topi R6/2 ha mostrato un 30% di riduzione dell'attività del complesso IV nei mitocondri dello striato e della corteccia cerebrale. Dall'insieme di questi dati si fa strada la convinzione che, almeno nei tessuti cerebrali, una disfunzione degli enzimi respiratori mitocondriali sia secondaria ad altri processi di danno cellulare piuttosto che evento primario nell'eziologia della malattia [77].

Motilità mitocondriale e migrazione distrettuale

In studi condotti su topi e ratti transgenici, è stata dimostrata l'associazione della Htt mutante con la membrana mitocondriale esterna. Precisamente, un frammento N-terminale dell'Htt mutante, probabilmente più piccolo dei primi 500 aminoacidi ma contenente il dominio espanso di poliglutamine, si associa alla membrana mitocondriale esterna. Se questa associazione Htt mutante/mitocondri abbia un ruolo diretto nell'alterazione strutturale e funzionale dei mitocondri non è ancora chiaro. Quel che sembra molto probabile invece è l'induzione di un rallentamento della motilità mitocondriale all'interno della cellula sino ad impedire la veicolazione di questi organelli, generatori primari di ATP, nei siti appropriati all'interno del citoplasma cellulare [78]. Normalmente i mitocondri vengono attivamente trasportati lungo i processi neuronali (assoni e dendriti) per fornire energia alle terminazioni nervose e mantenere la normale funzione neuronale. Il movimento dei mitocondri è un processo complesso e dinamico che vede implicate diversi componenti cellulari come i microtubuli del citoscheletro e i filamen-

ti di actina, elementi cargo, motori e adattatori [78]. La stessa Htt wilde-type sembra essere implicata nel traffico anterogrado e retrogrado di questi organelli e nel trasporto vescicolare in genere della cellula. Questa funzione dell'Htt è mediata dall'associazione con diverse proteine che interagiscono con i microtubuli di trasporto del citoscheletro ed in particolare con HAP1. È plausibile ritenere che l'Htt mutante possa avere una interazione alterata con le proteine di trasporto e/o sequestrarle in macroaggregati, compresa l'Htt wilde-type. Una ulteriore ipotesi vede gli aggregati di Htt mutante come blocchi di ostruzione dei processi neuronali che impediscono il flusso di organelli [78]. Infatti, mitocondri di modelli murini in fase sintomatica risultano distribuiti in tutto il citoplasma cellulare, alle terminazioni sinaptiche e nei dendriti, ma risultano spesso circondati da aggregati di grosso calibro di Htt mutante. Alcuni lavori suggeriscono che l'associazione dell'Htt con i mitocondri si verifichi diversi mesi prima dell'insorgenza dei sintomi. Questa ipotesi sembra trovare sostegno nel fatto che anche in cloni cellulari striatali *STHdh^{Q111/Q111}* è stata dimostrata una associazione dell'htt mutante murina con i mitocondri [77] e, data l'origine da neuroni embrionali di questi cloni cellulari, l'interazione htt/mitocondri potrebbe essere considerato un evento pre-sintomatico.

La gestione del calcio mitocondriale

Risulta sempre più evidente che una disfunzione nel controllo del calcio mitocondriale contribuisce alla patogenesi dell'HD. Mitocondri provenienti da linfoblasti di pazienti HD, depolarizzano ad una concentrazione più bassa di calcio di quanto non facciano i mitocondri da linfoblasti di soggetti di controllo [79]. Difetti simili sono stati riscontrati nei mitocondri cerebrali di topi transgenici esprimenti l'Htt mutante full-length e questi difetti precedono l'insorgere delle anomalie patologiche e comportamentali. In topi transgenici R6/2 è stata dimostrata una maggiore vulnerabilità dei mitocondri muscolari allo stress indotto dal calcio, il che determina

depressione energetica ed atrofia del muscolo. Inoltre, sia in ratti transgenici che esprimono una ripetizione di 51 glutamine sia in linee cellulari striatali derivate da topi HD si osserva una ridotta capacità dei mitocondri di trasportare il calcio e una ridotta soglia di calcio a cui si verifica l'apertura del poro di transizione della permeabilità mitocondriale (mPTP) e, in conseguenza depolarizzazione del mitocondrio. Il trattamento di cellule murine che esprimono l'htt mutante con inibitori HDAC (inibitori delle deacetilasi istoniche) come la tricostatina A e il butirrato di sodio, induce un miglioramento nella risposta dei mitocondri all'aumento di concentrazione del calcio [79]. Questa osservazione sta ad implicare l'alterazione dell'espressione genica, indotta dall'htt mutante, tra i meccanismi che inducono maggiore sensibilità dei mitocondri alla depolarizzazione mediata dal calcio. Oltre che dalla deregolazione dei processi trascrizionali della cellula, la funzione mitocondriale potrebbe essere alterata anche dall'interazione diretta dell'htt mutante con i mitocondri. Il dato sperimentale più forte a sostegno di questa ipotesi consiste nell'osservazione che:

1. sia l'htt wild-type che quella mutante con un tratto espanso di poly-Q sono in grado di interagire con la membrana mitocondriale esterna;
2. una forma troncata di Htt mutante, ma non l'htt wild-type, è in grado di indurre l'apertura del mPTP di mitocondri isolati da cellule di fegato di topo, quindi anche al di fuori del contesto cellulare [79].

Morte neuronale nella malattia di HD: vie apoptotiche e non-apoptotiche

Una funzione putativa attribuita alla proteina Htt wild-type è la regolazione dell'apoptosi durante lo sviluppo ed è stato suggerito che la mutazione dell'htt possa influire negativamente sullo svolgimento di questa funzione [77]. La

progressiva morte neuronale, prima nello striato e poi nella corteccia cerebrale dei pazienti HD, ha portato diversi ricercatori ad indagare le vie di attivazione dell'apoptosi in questa malattia. Ad esempio, nei mioblasti di soggetti sintomatici per HD ed anche in quelli di presintomatici, portatori della mutazione, è stata osservata l'attivazione di mediatori apoptotici, come le caspasi-3, -8 e -9, in concomitanza con la depolarizzazione della membrana mitocondriale, il rilascio di citocromo c e difetti nel differenziamento cellulare. Modelli murini dell'HD inoltre hanno mostrato, nello striato di topi sintomatici, un incremento dei livelli dell'RNA messaggero per la caspasi-9 ed un aumento di attività della caspasi-3. Una plausibile spiegazione del pathway di attivazione della cascata apoptotica nelle cellule HD, parte dall'osservazione che l'htt wild-type esercita una azione anti-apoptotica. È stato dimostrato infatti che l'htt wild-type è in grado di attivare l'espressione di geni di sopravvivenza cellulare (come Bcl-xL e BDNF) e di reprimere l'espressione di geni favorevoli alla morte cellulare (come BAX e Bcl-2). È in grado inoltre di interagire, quindi sequestrare, la proteina H1P1 pro-apoptotica. La proteina H1P1 infatti, se libera dall'interazione con l'htt, attiva processi cellulari apoptotici in particolare attraverso la cascata di eventi che succede all'attivazione della caspasi-8 e che porta al rilascio del citocromo c e di altri fattori pro-apoptotici dai mitocondri, all'attivazione delle caspasi-9 e -6 ed alla frammentazione nucleare [77].

L'htt mutante nell'HD, con un tratto di poliglutamina espanso, ha una capacità ridotta di legare la proteina H1P1 e questo probabilmente contribuisce all'innescare dei meccanismi di morte cellulare per apoptosi. Ruan e collaboratori tuttavia, hanno dimostrato che la morte neuronale nell'HD, in seguito ad inibizione del complesso II della catena respiratoria mediante acido 3-nitropropionico, può verificarsi in seguito all'innescare, da parte dell'htt mutante, di processi non-apoptotici e quindi senza rilascio di citocromo c dai mitocondri [80]. Questo tipo di morte cellulare può essere addirittura preferenziale rispetto a

quella per apoptosi, in modelli cellulari striatali knockin per htt-Q111. Queste cellule infatti presentano una disfunzione dell'attività del complesso II della catena respiratoria mitocondriale e, come conseguenza, livelli ridotti di produzione di ATP. La combinazione della minore disponibilità energetica della cellula con l'apertura del poro di transizione della permeabilità mitocondriale (mPTP), causata da un massiccio ingresso di Ca^{2+} nel mitocondrio e la conseguente perdita del potenziale di membrana mitocondriale risulterebbe nell'innescare di meccanismi non-apoptotici di morte cellulare [80].

Approcci terapeutici nella malattia di Huntington

Il trattamento oggi dei pazienti HD, si basa meramente sul controllo dei sintomi, ma in nessun caso può ripristinare la funzione neuronale né porre fine alla progressiva perdita di neuroni.

Interventi terapeutici farmacologici

Data l'importanza che riveste la disfunzione delle vie di segnalazione del Ca^{2+} nella patogenesi dell'HD, molti degli interventi farmacologici sperimentati, o in via di sperimentazione, si rivolgono al ripristino della funzionalità di queste vie [74].

Due inibitori dei recettori NMDAR, memantina e riluzolo, hanno mostrato effetto neuroprotettivo in esperimenti condotti con colture cellulari striatali modelli di HD [81, 82]. La memantina si è dimostrata più efficace del riluzolo [83] ed è risultata parzialmente efficace in una sperimentazione pilota, in piccola scala, condotta su pazienti HD [84]. L'efficacia della memantina verrà testata a breve in un trial clinico condotto con pazienti HD in fase IV della malattia. Il riluzolo è un agente antiglutammato approvato dalla US FDA per il trattamento della SLA ma, testato in un trial clinico della durata di 3 anni, con pazienti HD in fase III, si è dimostrato inefficace [85]. Una recente pubblicazione riporta i risulta-

ti di uno studio clinico durato 2 anni, condotto con pazienti in parte trattati con riluzolo ed in parte trattati con placebo [86]. Questo studio ha dimostrato che il riluzolo protegge i soggetti HD dall'ipometabolismo del glucosio e dalla riduzione di volume della sostanza grigia in tutte le aree corticali. Inoltre, i livelli sierici delle neurotrofine BDNF e TGF beta-1 (transforming growth factor beta-1) risultano significativamente aumentati nei pazienti trattati con riluzolo rispetto ai pazienti di controllo.

Il primo farmaco approvato dalla US FDA nel 2008 per il trattamento dell'HD è la tetrabenazina, un potente inibitore del traffico vescicolare delle monoamine che causa deplezione del contenuto di dopamina dalle vescicole presinaptiche. Nei trials clinici condotti con questo farmaco si è osservata una riduzione significativa dei sintomi coreici nei pazienti HD [87] e, il trattamento precoce di modelli murini della malattia protegge i neuroni striatali dalla degenerazione [88]. La tetrabenazina quindi si propone non solo per il trattamento sintomatico negli stadi avanzati della malattia ma anche per un trattamento presintomatico dei portatori di mutazione.

Comunque, in alcuni pazienti la tetrabenazina può causare severa depressione [87] suggerendo la necessità di ricercare agenti antidopamina alternativi oppure sostanze inibitorie dei recettori D1 e D2. Un agente antiossidante ed antinvecchiamento come il resveratrolo è stato testato su nematodi modelli dell'HD e su linee cellulari striatali di topi knockin per l'HD, dimostrandosi efficace nel prolungare la sopravvivenza neuronale [89, 90]. Comunque, non ci sono dati di trial clinici su pazienti riguardanti questo farmaco.

Considerando il ruolo chiave rivestito dai mitocondri nella patogenesi dell'HD e delle malattie neurodegenerative in genere, sono stati condotti trials clinici con farmaci stabilizzanti dei mitocondri ed energizzanti come la creatina e il CoQ10. La creatina è una sostanza naturale che fornisce alle cellule muscolari e nervose una riserva di fosfati ad alto contenuto energetico; il CoQ10 è un co-fattore biologico essenziale per la

catena mitocondriale di trasporto degli elettroni. Ad oggi, i benefici osservati nell'HD con questa classe di farmaci risulta molto modesta [91].

Un altro agente chimico, il dimebon, era stato dichiarato neuroprotettivo per le sue potenzialità di preservare la struttura dei mitocondri e di inibire l'apertura del poro di permeabilità mitocondriale, a basse concentrazioni (picomoli) [92]. In realtà si tratta di un agente anti-istaminico utilizzato in passato in Russia per ridurre il deficit cognitivo dei pazienti affetti da AD [93]. Il dimebon è in grado di inibire i recettori alfa-adrenergici, i recettori per l'istamina e quelli per la serotonina ma, testato per la terapia dell'HD, ha mostrato una certa efficacia solo a concentrazioni micromolecolari e soltanto su linee cellulari striatali in coltura, agendo come inibitore dei recettori NMDA e VGCC [94]. L'efficacia di questo farmaco non è mai stata testata in vivo su pazienti HD. Un approccio sperimentale diverso nel trattamento dell'HD mira a correggere le alterazioni di espressione genica che si accompagnano all'insorgenza e progressione della malattia.

Nel settembre 2008, su *Proceedings of the National Academy of Sciences* sono stati pubblicati i risultati di uno studio preclinico, condotto su un modello murino transgenico per la malattia di Huntington [95]. Come precedentemente riportato, sia nei modelli murini di Huntington che nei pazienti affetti dalla malattia l'espressione di molti geni risulta deregolata in aree differenti del cervello. In questo studio gli scienziati hanno dimostrato l'efficacia terapeutica per la malattia di Huntington di un nuovo inibitore delle deacetilasi istoniche (HDAC inhibitor 4b), sviluppato in un programma di ricerca della Repligen Corporation, una compagnia biofarmaceutica attiva nel campo della terapia delle malattie neurodegenerative. Il farmaco, somministrato oralmente agli animali sintomatici per la malattia, ripristina i corretti livelli di espressione genica di molti dei geni alterati e ne migliora le performance motorie, riduce la perdita di peso corporeo e riduce il grado di atrofia cerebrale. La marcata riduzione dei sintomi ottenuta con questo nuovo farmaco, senza che si registrasse una qualunque

tossicità dello stesso, lo propone come candidato per lo sviluppo di trials clinici sull'uomo.

Trapianti neuronali

La valutazione clinica del trapianto neuronale come trattamento potenziale dell'HD è iniziata con il tentativo di rimpiazzare i neuroni perduti e migliorare gli aspetti patologici dei pazienti [96-98]. Studi preclinici condotti su roditori e primati modello della malattia e che hanno utilizzato cellule embrionali striatali hanno dimostrato la fattibilità di questo approccio terapeutico. Trapianti di striato fetale sopravvivono, inducono recupero del fenotipo e stabiliscono connessioni con il cervello del roditore o primato trapiantato [99-101]. Alla luce di questi dati preliminari, Cicchetti et al. [102] hanno trapiantato, nel caudato e nel putamen di 3 pazienti HD sintomatici, dai 5 agli 8 primordi striatali, di 0.5-1.0 mm³ ciascuno. I pazienti trapiantati sono stati monitorati nel tempo e, a 10 anni di distanza dal trapianto, si è comunque osservata la degenerazione preferenziale dei neuroni striatali medi spinati rispetto agli interneuroni. Questa degenerazione neuronale specifica avviene anche a carico delle cellule trapiantate, nonostante non siano geneticamente relate all'organismo ospite, in un pattern simile alla perdita dei neuroni striatali endogeni del soggetto HD sottoposto a trapianto. Questo risultato può rivestire grande importanza scientifica in quanto dimostra che la presenza del gene mutante per l'Htt non è richiesta all'interno dei neuroni striatali per determinare la loro degenerazione. Piuttosto la degenerazione dei trapianti striatali è la conseguenza dell'espressione del gene mutante in altre regioni cerebrali. Oltre agli input glutammatergici, le proiezioni cortico-striatali forniscono anche supporto trofico ai neuroni striatali quindi, la degenerazione dei neuroni trapiantati può essere il risultato della combinazione di effetti excitotossici glutammatergici provenienti dalla corteccia e la perdita di adeguato supporto trofico. In questo studio, le componenti cellulari derivate dal trapianto risultano addirittura più affette dai processi patologici di quanto non lo siano quelle

dello striato ospite, nonostante le proiezioni cortico-striatali raggiungano le componenti del trapianto. Inoltre, la perdita di volume striatale registrata a carico dei pazienti trapiantati risulta simile a quanto descritto per altri pazienti con HD [103]. Piuttosto che una influenza positiva del trapianto sulla corteccia cerebrale dell'ospite, sembra che sia la patologia nella corteccia dell'ospite ad indurre degenerazione neuronale nel trapianto. Gli autori concludono dicendo che, da questo loro studio, il tentativo di dimostrare che nella malattia di HD i trapianti di striato embrionale possano rallentare la degenerazione dello striato ospite circostante è fallito e, dato il rapporto sfavorevole rischi/benefici, non raccomandano trials futuri in cui si adotti nuovamente la tecnica di trapianto di cellule fetali da loro sperimentata.

Conclusioni e prospettive

Da quanto sopra esposto, emerge chiaramente che il trattamento farmacologico dell'HD è ad oggi ancora insoddisfacente, da qui la necessità di ricercare nuovi targets molecolari e diversi e più efficaci farmaci di intervento precoce nella terapia dell'HD.

Addirittura il trapianto di cellule striatali embrionali, senza la mutazione congenita, non pare essere utile a migliorare la sopravvivenza neuronale negli affetti HD, almeno quando la sintomatologia è ormai conclamata. Le indicazioni che si ricavano suggerirebbero che nella malattia di Huntington si innescano meccanismi degenerativi irreversibili rispetto a tessuti e sistemi cellulari interagenti.

Da qui la necessità di intervenire precocemente, prima che le disfunzioni cellulari si siano rese ormai evidenti con l'insorgere della sintomatologia. Un intervento precoce può essere disegnato solo se si dipanano, nella molteplicità di eventi di disfunzione neuronale riportati, i reciproci rapporti di causa ed effetto, ad oggi ben lontani dall'essere chiariti.

La destabilizzazione del sistema di segnalazione neuronale mediata dal Ca^{2+} è una delle principali funzioni tossiche esercitata dall'Htt mutante e si propone quindi come ipotesi primaria di patogenesi nell'HD. Alcuni dei recettori e canali, preposti al controllo dell'omeostasi del calcio intracitoplasmatico, sono stati considerati come bersaglio di terapia farmacologica, ma molte altre proteine e sistemi proteici intervengono nella fine regolazione delle vie di segnalazione di questo ione [74] e non sono ancora state indagate per un loro eventuale ruolo nella patogenesi della malattia di HD. In fine, una delle mete più ambite che i ricercatori sulla malattia di HD oggi si propongono di raggiungere consiste nell'identificazione di traccianti molecolari periferici di malattia, ossia marcatori di HD riconoscibili nelle cellule nucleate del sangue periferico. I marcatori eventualmente identificati, da un lato saranno utili al clinico per il monitoraggio non invasivo della malattia negli affetti e per essere traccianti di progressione nei presintomatici, dall'altro si potranno essi stessi come target/s di terapia, in quanto segnalatori precoci di disfunzione cellulare.

Utilizzando piattaforme di microarrays, due lavori ad oggi si sono cimentati nell'impresa riportando i dati di una analisi complessiva dei profili di espressione genica nel sangue periferico di presintomatici HD, sintomatici HD e controlli normali di pari sesso ed età [104, 105]. I due gruppi di ricerca hanno riportato dati parzialmente contrastanti, forse a causa delle differenti piattaforme di microarrays utilizzate, sottolineando sia l'importanza dell'accuratezza del disegno sperimentale, sia come eventuali dati falsamente positivi o falsamente negativi possano derivare dall'enorme diversità biologica degli individui analizzati.

Bibliografia

1. Hayden MR Huntington's chorea. Springer-Verlag, New York 1981.
2. Squitieri F., Andrew SE, Goldberg YP, et al. DNA haplotype analysis of Huntington disease reveals clues to the origins and

- mechanisms of CAG expansion and reasons for geographic variations of prevalence. *Hum Mol Genet* 3, 2103-2114, 1994.
3. Bates G. P. History of genetic disease: the molecular genetics of Huntington's disease: a history. *Nat.Rev.Genet.* 6, 766-773, 2005.
 4. Montoya A., Price B. H., Menear M., Lepage M. Brain imaging and cognitive dysfunctions in huntington's disease. *J.Psychiatry Neurosci.* 31, 21-29, 2006.
 5. Kremer B. Clinical neurology of Huntington's disease, in Huntington's disease. 3rd ed. Edited by Gillian Bates, Peter Harper, and Lesley Jones 2002.
 6. Bamford K.A., Caine E.D., Kido D.K., Plassche W.M., Shoulson I. Clinical-pathologic correlation in Huntington's disease: a neuropsychological and computed tomography study. *Neurology* 39, 796-801, 1989.
 7. Aylward E.H., Brandt J., Codori A.M., Mangus R.S., Barta P.E., Harris G.J. Reduced basal ganglia volume associated with the gene for Huntington's disease in asymptomatic at-risk persons. *Neurology* 44, 823-828, 1994.
 8. Bäckman L, Robins-Wahlin TB, Lundin A, Ginovart N, Farde L Cognitive deficits in Huntington's disease are predicted by dopaminergic PET markers and brain volumes. *Brain* 120, 2207-2217, 1997.
 9. Aylward E. H., Li Q., Stine O., et al. Longitudinal change in basal ganglia volume in patients with Huntington's disease. *Neurology* 48, 394-399, 1997.
 10. Fennema-Notestine C., Archibald S. L., Jacobson M. W. et al. In vivo evidence of cerebellar atrophy and cerebral white matter loss in Huntington' disease. *Neurology* 63, 989-995, 2004.
 11. Vonsattel J. P. G., DiFiglia M. Huntington's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 57: 369-384, 1998.
 12. Duff K., Paulsen J.S., Beglinger LJ, Langbehn DR, Stout JC Predict-HD Investigators of the Huntington Study Group Psychiatric symptoms in Huntington's disease before diagnosis: the predict-HD study. *Biol. Psychiatry* 62: 1341-1346, 2007.
 13. Gusella J. F., Wexler N S, Conneally P M, et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature* 306, 234-238, 1983.
 14. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 72, 971-983, 1993.
 15. Li S., Li X. J. Multiple pathways contribute to the pathogenesis of Huntington's disease. *Mol. Neurodegener.* 1, 19, 2006.
 16. Orr H. T., Zoghbi H. Y. Trinucleotide repeat disorders. *Ann. Rev. Neurosci.* 30, 575-621, 2007.
 17. Reddy P.H., Williams M., Tagle D.A. Recent advances in understanding the pathogenesis of Huntington's disease. *Trends Neurosci.* 22, 248-255, 1999b.
 18. Myers R.H. Huntington's disease genetics. *NeuroRx* 1, 255-262, 2004.
 19. Wheeler VC, Lebel LA, Vrbanac V, Teed A, te Riele H, MacDonald ME Mismatch repair gene Msh2 modifies the timing of early disease in Hdh(Q111) striatum. *Hum Mol Genet* 12: 273-281, 2003.
 20. Kennedy L, Evans E, Chen CM, Craven L, Detloff PJ, Ennis M, Shelbourne PF Dramatic tissue-specific mutation length increases are an early molecular event in Huntington disease pathogenesis. *Hum Mol Genet* 12: 3359-3367, 2003.
 21. Kovtun IV, Liu Y, Bjoras M, Klungland A, Wilson SH, McMurray CT OGG1 initiated age-dependent CAG trinucleotide expansion in somatic cells. *Nature* 447, 447- 452, 2007.
 22. R. Gonitel, H. Moffitt, K. Sathasivam, B. Woodman, P. J. Detloff, R. L. M. Faull, and G. P. Bates. DNA instability in postmitotic neurons. *PNAS* 105 (9), 3467-3472, 2008.
 23. Mangiarini L, Sathasivam K, Seller M et al. Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice. *Cell* 87: 493-506, 1996.
 24. Schilling G, Becher MW, Sharp AH et al. Intranuclear inclusions and neuritic aggregates in transgenic mice expressing a mutant N-terminal fragment of huntingtin. *Hum. Mol. Genet.* 8: 397-407, 1999.
 25. Mihm MJ, Amann DM, Schanbacher BL, Altschuld RA, Bauer JA, Hoyt KR. Cardiac dysfunction in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol. Dis* 25: 297-308, 2007.
 26. Van Raamsdonk JM, Pearson J, Slow EJ, Hossain SM, Leavitt BR, Hayden MR Cognitive dysfunction precedes neuropathology and motor abnormalities in the YAC128 mouse model of Huntington disease. *J. Neurosci.* 25: 4169-4180, 2005.
 27. Shirasaki D.I., Gray M., Murphy T.K., et al. A proteomic probing of the full-length huntingtin interactome based on a novel BAC transgenic mouse model of Huntington's disease. *Soc. Neurosci. Abstracts* 764.5, 2007.
 28. Menalled L.B. Knock-in mouse models of Huntington's disease. *NeuroRx.* 2: 465-470, 2005.
 29. White JK, Auerbach W, Duyao MP et al. Huntingtin is required for neurogenesis and is not impaired by the Huntington's disease CAG expansion. *Nat. Genet.* 17: 404-410, 1997.
 30. Wheeler V.C., Gutekunst C.A., Vrbanac V., et al. Early phenotypes that presage late-onset neurodegenerative disease allow testing of modifiers in Hdh CAG knock-in mice. *Hum. Mol. Genet.* 11: 633-640, 2002.
 31. Sipione S, Rigamonti D, Valenza M, Zuccato C, Conti L, Pritchard J, Kooperberg C, Olson JM, Cattaneo E. Early transcriptional profiles in huntingtin-inducible striatal cells by microarray analyses *Hum Mol Genet.* 11(17): 1953-65, 2002.
 32. Pal A, Severin F, Lommer B, Shevchenko A, Zerial M. Huntingtin-HAP40 complex is a novel mRab5 effector that regulates early endosome motility and is up-regulated in Huntington's disease. *J. Cell Biol.* 172: 605-618, 2006.
 33. Gunawardena S., Her L.S., Brush R.G. et al. Disruption of axonal transport by loss of huntingtin or expression of pathogenic polyQ proteins in Drosophila. *Neuron* 40: 25-40, 2003.
 34. Rong J., McGuire J.R., Fang Z.H., et al. Regulation of intracellular trafficking of huntingtin-associated protein-1 is critical for TrkA protein levels and neurite outgrowth. *J. Neurosci.* 26: 6019-6030, 2006.
 35. Trushina E., Dyer R.B., Badger J.D., et al. Mutant huntingtin impairs axonal trafficking in mammalian neurons in vivo and in vitro. *Mol. Cell Biol.* 24: 8195-8209, 2004.
 36. Ross C.A., Thompson L.M. Transcription meets metabolism in neurodegeneration. *Nat. Med.* 12: 1239-1241, 2006.
 37. Zucher B., Luthi-Carter R., Kama J.A. et al. Transcriptional dysregulation in striatal projection-and interneurons in a mouse model of Huntington's disease: neuronal selectivity and potential neuroprotective role of HAP1. *Hum. Mol. Genet.* 14: 179-189, 2005.
 38. Milnerwood A. J., Raymond L.A. Corticostriatal synaptic function in mouse models of Huntington's disease: Early effects of huntingtin repeat length and protein load. *J. Physiol.* 585: 817-831, 2007.
 39. Browne S.E., Beal M.F. The energetics of Huntington's disease. *Neurochem. Res.* 29: 531-546, 2004.
 40. Rego A.C., De Almeida L.P. Molecular targets and therapeutic strategies in Huntington's disease. *Curr. Drug Target CNS Neurol. Disord.* 4: 361-381, 2005.
 41. Gutekunst C.A., Li S.H., Yi H et al. Nuclear and neuropil aggregates in Huntington's disease: relationship to neuropathology. *J. Neurosci.* 19: 2522-2534, 1999.
 42. Zhou H., Cao F, Wang Z et al. Huntingtin forms toxic NH2-terminal fragment complexes that are promoted by the age-dependent decrease in proteasome activity. *J. Cell Biol.* 163: 109-118, 2003.
 43. Li S.H., Li X.J. Huntingtin-protein interactions and the pathogenesis of Huntington's disease. *Trend Genet.* 20: 146-154, 2004.
 44. Kegel K.B., Meloni A.R., Yi Y et al. Huntingtin is present in the nucleus, interacts with the transcriptional corepressor C-terminal binding protein, and represses transcription. *J. Biol. Chem.* 277: 7466-7476, 2002.
 45. Kegel K.B., Sapp E., Yoder J et al. Huntingtin associated with acidic phospholipids at the plasma membrane. *J. Biol. Chem.* 280: 36464-36473, 2005.
 46. Truant R., Atwal R., Burtnik A. Hypothesis: Huntingtin may function in membrane association and vesicular trafficking. *Biochem. Cell. Biol.* 84(6): 912-917 Dec. 2006.
 47. Strehlow A. N., Li J. Z., Myers R. M. Wild-type huntingtin par-

- icipates in protein trafficking between the Golgi and the extracellular space. *Hum. Mol. Genet.* 16(4): 391-409, 2007.
48. Atwal R.S., Xia J., Pinchev D., Taylor J., Epanand R.M., Truant R. Huntingtin has a membrane association signal that can modulate huntingtin aggregation, nuclear entry and toxicity. *Hum. Mol. Genet.* 16: 2600-2615, 2007.
 49. Orr A.L., Li S., Wang C.E et al. N-terminal mutant huntingtin associateds with mitochondria and impairs mitochondrial trafficking. *J.Neurosci.* 28. 2783-2792, 2008.
 50. Becher M. W., Kotzduk J. A., Sharp A. H et al. Intranuclear neuronal inclusions in Huntington's disease and dentatorubral and pallidolulsian atrophy: correlation between the density of inclusions and IT15 CAG triplet reapeat length. *Neurobiol. Dis.* 4: 387-397, 1998.
 51. Arrasate M., Mitra S., Schweitzer E.S., Segal M.R., Finkbeiner S. Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death. *Nature* 431: 805-810, 2004.
 52. Slow E.J., Graham R.K., Osmand A.P et al. Absence of behavioural abnormalities and neurodegeneration in vivo despite widwspread neuronal huntingtin inclusions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11402-11407,2005.
 53. Wellington C.L., Singaraja R., Ellerby L et al. Inhibiting caspase cleavage of huntingtin reduced toxicity and aggregate formation in neuronal and nonneuronal cells. *J. Biol.Chem.* 275: 19831-19838, 2000.
 54. Kim Y.J., Yi Y., Sapp E., Wang Y., Cuiffo B., Kegel K.B., Quin Z.H., Aronin N. and DiFiglia M.Caspase-3 cleavage N-terminal fragments of wild-type and mutant huntingtin are present in normal and Huntington's disease brains, associated with membranes, and undergo calpain-dependent proteolysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98:12784-12789, 2001.
 55. Gafni J. and Ellerby L.M. Calpain activation in Huntington's disease. *J. Neurosci.* 22, 4842-4849, 2002.
 56. Gafni J., Hermel E., Young J.E., Wellington C.L., Hayden M.R. and Ellerby L.M. Inhibition of calpain cleavage of huntingtin reduces toxicity: accumulation of calpain/caspase fragments in the nucleus. *J.Biol. Chem.* 279: 20211-20220, 2004.
 57. Lunke A., Lindenberg K. S., Ben Haiem L et al. Proteases acting on mutant huntingtin generate cleaved products that differentially build up cytoplasmic and nuclear inclusions. *Mol. Cell* 10: 259-269, 2002.
 58. Warby SC, Doty CN, Graham RK et al. Activated caspase-6 and caspase-6-cleaved fragments of huntingtin specifically colocalize in the nucleus. *Hum Mol Genet.* 17(15):2390-404,2008.
 59. Cribbs D.H., Poon W.W., Rissman R.A. and Blurton-Jones M. Caspase-mediated degeneration in Alzheimer's disease. *Am J. Pathol.* 165: 535-355, 2004.
 60. Haacke A., Broadley S. A., Boteva R., Tzvetkov N., Hartl F. U. and Breuer P. Proteolytic cleavage of polyglutamine-expanded ataxin-3 is critical for aggregation and sequestration of non-expanded ataxin-3. *Hum. Mol.Genet.* 15: 555-568, 2006.
 61. Young J.E., Gouw L., Propp S et al. Proteolytic cleavage of ataxin-7 by caspase-7 modulates cellular taxicity and transcriptional dysregulation. *J.Biol.Chem.* 282: 30150-30160, 2007.
 62. Galvan V., Gorostiza O.F., Banwait S et al. Reversal of Alzheimer's-like pathology and behavior in human APP transgenic mice by mutation of Asp664. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103:7130-7135. 2006.
 63. Zuccato C, Ciammola A, Rigamonti D et al. Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science* 293 (5529): 445-6, 2001.
 64. Xia J, Lee DH, Taylor J, Vandelft M, Truant R Huntingtin contains a highly conserved nuclear export signal. *Hum.Mol. Genet.* 12: 1393-1403, 2003.
 65. Kuhn, A., D.R. Goldstein, A. Hodges, et al. Mutant huntingtin's effects on striatal gene expression in mice recapitulate changes observed in human Huntington's disease brain and do not differ with mutant huntingtin length or wild-type huntingtin dosage. *Hum. Mol. Genet.* 16: 1845-1861, 2007.
 66. Bae, B.I., H. Xu, S. Igarashi, et al. p53 mediates cellular dysfunction and behavioral abnormalities in Huntington's disease. *Neuron* 47: 29-41, 2005.
 67. Chen-Plotkin, A. S., G. Sadri-Vakili, G. J. Yohrling, et al. Decreased association of the transcription factor Sp1 with genes downregulated in Huntington's disease. *Neurobiol. Dis.* 22: 233-241, 2006.
 68. Steffan, J.S., A.Kazantsev,O. Spasic-Boskovic, et al. The Huntington's disease protein interacts with p53 and CREB-binding protein and represses transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 6763-6768, 2000.
 69. Gines, S., I.S. Seong, E. Fossale, et al. Specific progressive cAMP reduction implicates energy deficit in presymptomatic Huntington's disease knock-in mice. *Hum. Mol. Genet.* 12: 497-508, 2003.
 70. Lee, J., C.H. Kim, D.K. Simon, et al. Mitochondrial cyclic AMP response element- binding protein (CREB) mediates mitochondrial gene expression and neuronal survival. *J. Biol. Chem.* 280: 40398-40401, 2005.
 71. St-Pierre, J., Drori, S., Uldry, M., et al. Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators. *Cell* 127, 397-408, 2006.
 72. Cui, L., Jeong, H., Borovecki, F., Parkhurst, C.N., Tanese, N., Krainc,D. Transcriptional repression of PGC-1alpha by mutant huntingtin leads to mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *Cell* 127, 59-69, 2006.
 73. Ryan, A.B., S.O. Zeitlin and H. Scrabble. Genetic interaction between expanded murine Hdh alleles and p53 reveal deleterious effects of p53 on Huntington's disease pathogenesis. *Neurobiol. Dis.* 24, 419-427, 2006.
 74. Bezprozvanny I. Calcium signalling and neurodegenerative diseases. *Trends Mol. Med.* 15(3), 89-100, 2009.
 75. Kuhn A, Goldstein DR, Hodges A et al. Mutant huntingtin's effects on striatal gene expression in mice recapitulate changes observed in human Huntington's disease brain and do not differ with mutant huntingtin length or wild-type huntingtin dosage. *Hum Mol Genet.* Aug 1; 16 (15): 1845-61, 2007.
 76. Bossy-Wetzel E, Petrilli A, Knott AB. Mutant huntingtin and mitochondrial dysfunction. *Trends Neurosci.* 31 (12): 609-16, 2008.
 77. Browne SE. Mitochondria and Huntington's disease pathogenesis: insight from genetic and chemical models. *Ann N Y Acad Sci.* 1147: 358-82, 2008.
 78. Li XJ, Orr AL, Li S. Impaired mitochondrial trafficking in Huntington's disease. *Biochim Biophys Acta.* 2009, in press.
 79. Quintanilla RA, Johnson GV. Role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Huntington's disease. *Brain Res Bull.* 80 (4-5): 242-7, 2009.
 80. Qingmin Ruan, Mathieu Lesort, Marcy E. MacDonald and Gail V.W. Johnson. Striatal cells from mutant huntingtin knock-in mice are selectively vulnerable to mitochondrial complex II inhibitor-induced cell death through a non-apoptotic pathway. *Human Molecular Genetics*,13, No. 7 669-681, 2004.
 81. Tang TS, Slow E, Lupu V et al. Disturbed Ca²⁺ signaling and apoptosis of medium spiny neurons in Huntington's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 2602-2607, 2005.
 82. Shehadeh J, Fernandes HB, Zeron Mullins MM et al. Striatal neuronal apoptosis is preferentially enhanced by NMDA receptor activation in YAC transgenic mouse model of Huntington disease. *Neurobiol. Dis.* 21, 392-403, 2006.
 83. Wu J, Tang T, Bezprozvanny I. Evaluation of clinically-relevant glutamate pathway inhibitors in in vitro model of Huntington's disease. *Neurosci. Lett.* 407, 219-223, 2006.
 84. Ondo WG, Mejia NI, Hunter CB A pilot study of the clinical efficacy and safety of memantine for Huntington's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*13, 453-454, 2007.
 85. Landwehrmeyer GB, Dubois B, de Yébenes JG et al. Riluzole in Huntington's disease: a 3-year, randomized controlled study. *Ann. Neurol.* 62, 262-272, 2007.
 86. Squitieri F, Orobello S, Cannella M, Martino T, Romanelli P, Giovacchini G, Frati L, Mansi L, Ciarmiello A. Riluzole protects Huntington disease patients from brain glucose hypometabolism and grey matter volume loss and increases production of neurotrophins. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 36 (7): 1113-20, 2009.
 87. Savani AA, Login IS. Tetrabenazine as antichorea therapy in

- Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 68 (10): 797, 2007.
88. Tang TS, Chen X, Liu J, Bezprozvanny I. Dopaminergic signaling and striatal neurodegeneration in Huntington's disease. *J. Neurosci.* 27, 7899-7910, 2007.
89. Parker J. A., Arango M., Abderrahmane S et al. Resveratrol rescues mutant polyglutamine cytotoxicity in nematode and mammalian neurons. *Nat Genet* 37, 349-350, 2005.
90. Anekonda T S, Reddy P H Neuronal protection by sirtuins in Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 96, 305-313, 2006.
91. Chaturvedi, R. K. and Beal, M. F. Mitochondrial approaches for neuroprotection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1147, 395-412, 2008.
92. Bachurin, S. O., Shevtsova, E. P., Kireeva, E. G., Oxenkrug, G. F., Sablin, S. O. Mitochondria as a target for neurotoxins and neuroprotective agents. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 993, 334-344, 2003.
93. Doody, R.S., Gavrilova, S.I., Sano, M et al. Effect of Dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 372, 207-215, 2008.
94. Wu J, Li Q, Bezprozvanny I. Evaluation of Dimebon in cellular model of Huntington's disease. *Mol. Neurodegener.* 3, 15, 2008.
95. Thomas EA, Coppola G, Desplats PA, Tang B, Soragni E, Burnett R, Gao F, Fitzgerald KM, Borok JF, Herman D, Geschwind DH, Gottesfeld JM. The HDAC inhibitor 4b ameliorates the disease phenotype and transcriptional abnormalities in Huntington's disease transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 7; 105 (40): 15564-9, 2008.
96. Freeman TB, Hauser RA, Sanberg PR, Saporta S. Neural transplantation for the treatment of Huntington's disease. *Prog Brain Res* 127:405-411, 2000.
97. Freeman TB, et al. Transplantation of human fetal striatal tissue in Huntington's disease: rationale for clinical studies. Neural transplantation in neurodegenerative disease: current status and new directions. *Novartis Found Symp* 231: 129-144, 2000.
98. Peschanski M, Cesaro P, Hantraye P. Rationale for intrastriatal grafting of striatal neuroblasts in patients with Huntington's disease. *Neuroscience* 68: 273-285, 1995.
99. Victorin K Anatomy and connectivity of intrastriatal striatal transplants. *Prog Neurobiol* 38: 611-639, 1992.
100. Norman AB, Lehman MN, Sanberg PR. Functional effects of fetal striatal transplants. *Brain Res Bull* 22: 163-172, 1989.
101. Sanberg PR, Koutouzis TK, Freeman TB, Cahill DW, Norman AB. Behavioral effects of fetal neural transplants: relevance to Huntington's disease. *Brain Res Bull* 32: 493-496, 1993.
102. F. Cicchetti, Saporta S., Hauser R A., Parent M., Saint-Pierre M., Sanberg P. R., Li X. J., Parker J. R., Y. Chu, E. J. Mufson, J. H. Kordower, and T. B. Freemanh. Neural transplants in patients with Huntington's disease undergo disease-like neuronal degeneration. *PNAS* 106, 12483-12488, 2009.
103. Mann DM, Oliver R, Snowden JS. The topographic distribution of brain atrophy in Huntington's disease and progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol* 85: 553-559, 1993.
104. Borovecki F, Lovrecic L, Zhou J. et al. Genome-wide expression profiling of human blood reveals biomarkers for Huntington's disease. *PNAS* 102 (31), 11023-11028, 2005.
105. Runne H., Kuhn A., Wild E.J. et al. Analysis of potential transcriptomic biomarkers for Huntington's disease in peripheral blood. *Medical Sciences*, 104, 14424-14429, 2007.

Gruppo Huntington udinese

Dr. Renata Lonigro

Responsabile per la Neurogenetica, responsabile del Progetto udinese sull' Huntington, Istituto di Genetica, A. O. U. di Udine

Dr. Elisa Bregant

Borsista titolare del Progetto udinese sulla malattia di Huntington

Dr. Nadia Passon

Dottoranda, Istituto di Genetica A. O. U. di Udine

Dr. Lorenzo Verriello

Neurologo, Dipartimento Interaziendale di Neurologia, A. O. U. di Udine

Dr. Giada Paoletto

Neurologo, Dipartimento Interaziendale di Neurologia, A. O. U. di Udine

Dr. Samanta Serpentine

Psicologa, Istituto di Genetica A. O. U. di Udine

Dr. Sergio Zanini

Neuropsicologo - Primario del DH-IRCCS E. Medea

Prof. Giuseppe Damante

Direttore dell'Istituto di Genetica A. O. U. di Udine

Prof. Paolo Bergonzi

Direttore del Dipartimento Interaziendale di Neurologia, A. O. U. di Udine

Dr. Bruno Lucci

Primario Neurologo Emerito Pordenone - Coordinatore unico del Progetto Gobessi-Huntington-SNO

Indirizzo:

Bruno Lucci

Via Trentino, 3

33015 Moggio Udinese (UD)

email: bruno.lucci@alice.it

ANALISI DELLA LETTERATURA SULLE VARIANTI ANATOMICHE DEL RAMO MOTORIO DEL NERVO MEDIANO DIRETTO ALL'EMINENZA TENAR E STUDIO ELETTROFISIOLOGICO DELLA MONONEUROPATIA DI QUESTO RAMO *

MAURO MONDELLI ¹, ALESSANDRO ARETINI ¹, FEDERICA GINANNESCHI ², LUCA PADUA ^{3,4}

1. Serv. EMG ASL 7, Siena; 2. Dip. di Scienze Neurologiche, Neurochirurgiche e del Comportamento, Università di Siena; 3. Dip. di Neurologia, Università Cattolica "S. Cuore", Roma; 4. Fondazione "Don Gnocchi" Onlus, Milano

RIASSUNTO

Introduzione. Scopo del lavoro è una revisione dettagliata della letteratura sulle varianti anatomiche del ramo motorio tenare del nervo mediano al fine di formulare ipotesi patogenetiche inerenti la rara mononeuropatia di questo ramo. Viene inoltre riportato lo studio elettrofisiologico retrospettivo di 28 casi consecutivi di questa patologia. *Analisi della letteratura.* Sono state riviste le pubblicazioni scientifiche, identificate tramite "PubMed", che riportavano studi sulle varianti anatomiche di decorso, di origine e di numero della branca motoria tenare del nervo mediano. Per quanto riguarda il decorso rispetto al legamento trasverso c'è unanime accordo tra gli autori poiché il decorso più frequente è quello extralegamentoso. Non c'è invece accordo relativamente alla distribuzione topografia intraneurale dei suoi fascicoli motori. Per alcuni autori l'origine e l'orientamento più frequenti delle fibre motorie per i muscoli tenari sono quelli centro-volare, per altri i fascicoli motori tenari sono posti all'estremità radiale del nervo. Per quanto riguarda il numero delle branche motorie è più comune la presenza di una sola branca che poi si divide in 3 successive branche terminali, una per ciascuno dei muscoli tenari. Tuttavia sono descritte numerose varianti anatomiche, branche accessorie ed anastomosi con il nervo ulnare. *Pazienti.* La nostra casistica relativa alla mononeuropatia della branca tenare del nervo mediano si compone di 11 donne e 17 uomini di età media di 48.8 anni (range 26-77). 10 soggetti lavoravano come operai agricoli, 4 erano operai metalmeccanici, 3 donne lavorano

* Questo studio è stato parzialmente presentato come *poster* al Congresso Nazionale della Società Italiana di Neurofisiologia Clinica tenutosi a Salerno dal 28 al 30 maggio 2009.

in un'industria di confezioni, 4 camminavano con l'ausilio di un bastone, 2 erano in sedia a rotelle, 3 erano impiegati o professionisti, uno era mungitore e l'ultimo pizzaiolo. Tutti mostravano un esclusivo deficit monolaterale di opposizione ed abduzione del pollice della mano dominante, associato, in 15 casi, ad ipotrofia o atrofia dell'eminenza tenar; nessuno lamentava disturbi sensitivi o mostrava deficit della sensibilità clinicamente rilevabili. *Risultati elettrofisiologici.* La neurografia evidenziava in un caso la denervazione completa del muscolo abducente breve del pollice (ABP), nei restanti si osservava un significativo rallentamento della latenza motoria distale (LMD) del nervo mediano registrata dal muscolo ABP, associato, in 14 casi, ad una riduzione dell'ampiezza del potenziale d'azione composto muscolare. Le velocità di conduzione sensitiva (VCS) dei nervi mediano (I, III e IV dito-polso), radiale (I dito-polso) ed ulnare (IV e V dito-polso), le velocità di conduzione lungo i rami palmari, le LMD del nervo ulnare per registrazione dal muscolo abducente del V dito e quelle del nervo mediano controlaterale erano normali. Le LMD per registrazione dai muscoli II lombricale e II interosseo eseguite in 21 casi erano normali dal lato sano e da quello affetto. Negli stessi 21 soggetti veniva somministrato il questionario di Boston che mostrava un alto score solo per la parte "funzione della mano" del lato deficitario. *Conclusioni.* Questa mononeuropatia potrebbe riconoscere differenti patogenesi. Potrebbe essere considerata una variante della comune sindrome del tunnel carpale con interessamento del solo ramo ricorrente motorio, favorita da varianti anatomiche dell'origine del ramo, che potrebbe nascere dalla superficie anteriore del tronco comune nel canale del carpo invece che da quella radiale. Tuttavia, in considerazione della predilezione per il sesso maschile, della localizzazione costante alla mano dominante, del particolare lavoro manuale svolto da molti di questi soggetti, la neuropatia potrebbe essere dovuta a compressione cronica diretta sul nervo, favorita, in alcuni casi, da anomalie anatomiche. Infatti il ramo motorio potrebbe decorrere al di sopra del legamento trasverso o attraversarlo predisponendolo ai traumi diretti.

Parole chiave: Branca Motoria Tenare, Branca Ricorrente Motoria, Nervo Mediano, Varianti anatomiche, Sindrome del Tunnel Carpale, Neuropatia della Branca Tenare

SUMMARY

Introduction. The aims of this study are: 1. to review the literature on anatomical variations of thenar motor branch of the median nerve to hypothesize the pathogenesis of mononeuropathy of this branch; 2. to report a retrospective electrophysiological study of 28 consecutive cases affected by thenar motor neuropathy (TMN) of the median nerve. *Analysis of literature.* All scientific publications, searched in "PubMed", reporting studies on anatomical variations of course, source and number of motor branch of the median nerve, were reviewed. Regarding the nerve course in respect to the transverse ligament, there is an unanimous agreement since the most frequent course is extralegamentous. As regards the intraneural topographic distribution of motor fascicles there is no agreement. For some authors, the most frequent origin and ori-

entation of thenar motor fascicles is the center-volar site, for others they are placed at the radial site of the nerve. Regarding the number of motor branches the presence of a single branch that then divides into 3 successive terminal branches, one for each thenar muscle, is the most common. However, many anatomical variants and motor accessory branch are described. *Patients.* 28 consecutive cases with TMN were diagnosed in an outpatient EMG lab from 1995 to 2008. They were 11 women, 17 men, mean age 48.8 years (range 26-77); 14 agricultural/industrial workers, 3 women employed in a clothes factory, 4 walked with a stick, 2 wheelchair bound, 3 office workers, 1 hand-milker, 1 pizza-maker. They had weakness of thenar muscles of the dominant hand, without sensory symptoms associated in 15 cases to hypotrophy or atrophy of thenar muscles. They underwent neurography of median, ulnar, sensory radial and palmar nerves and EMG of hand and forearm muscles. In 21 cases, distal motor latency (DML) recording from II interosseus and II lumbrical muscles were also obtained and the Boston Questionnaire (BQ) was administered. *Electrophysiological results.* Motor neurography showed complete denervation of abductor pollicis brevis (APB) muscle in one case and delayed median DML in all, associated in 14 with reduction of compound muscle action potential amplitude. APB EMG showed neurogenic pattern in 18 cases with denervation activity at rest in 10. The sensory conduction velocity of the median nerve (I, III and IV finger-wrist), radial (I finger-wrist) and ulnar (IV and V finger-wrist), the conduction velocity along the palmar branches, DMLs of the ulnar nerve recording from abductor digiti mini, and those of the contralateral median nerve were normal. DMLs for recording from II lumbricalis and II interosseous muscles were also normal in affected and healthy sides. BQ showed a high score only for the "function of the hand" of the affected side. *Conclusions.* TMN may recognize different pathogenesis. It could be considered a variant of the common CTS with only involvement of thenar motor branch, favoured by anatomical variations of the branch that might arise from the anterior surface of the common trunk in the carpal tunnel rather than from the radial site. However, because the neuropathy preferred males, dominant hand, and especially the manual work, the neuropathy may be due to chronic direct compression of the nerve, in some cases favoured by anatomical abnormalities. Indeed, the branch motor could run above or across the transverse ligament predisposing the nerve to direct trauma.

Key words: Anatomical Variations, Carpal Tunnel Syndrome, Median Nerve, Thenar Motor Branch, Thenar Motor Neuropathy, Recurrent Motor Branch

Introduzione

La mononeuropatia del ramo motorio del nervo mediano diretto ai muscoli dell'eminenza tenar viene definita per sempli-

cità "thenar motor neuropathy" (TMN) ed è un'evenienza rara. Potrebbe essere considerata una variante della comune sindrome del tunnel carpale (STC) caratterizzata da interessamento selettivo delle fibre motorie tenari oppure un'entità a sé stante. Secondo alcuni autori la

causa andrebbe ricercata soprattutto nelle varianti anatomiche del decorso del ramo motorio o nella distribuzione intraneurale dei funicoli motori tenari [5, 29]; per altri, invece, particolari attività lavorative potrebbero giocare un ruolo altrettanto importante [7].

Scopi del nostro lavoro sono stati un'analisi dettagliata della letteratura sulle varianti di decorso, origine e numero della branca tenare che potessero giustificare la TMN e uno studio retrospettivo elettrofisiologico di tutti i casi consecutivi di TMN osservati, presso un unico ambulatorio di EMG di I livello, nel corso degli ultimi 13 anni.

Metodi di ricerca bibliografica

È stato utilizzato come motore della ricerca bibliografica il noto sito web "PubMed" (www.pubmed.gov). La ricerca iniziale è stata condotta utilizzando il termine "median nerve" come "Mesh Term" con 2 "subheadings", digitando "Median Nerve / abnormalities" [Majr: NoExp] OR "Median Nerve/anatomy and histology" [Majr: NoExp]". Sono state trovate 200 pubblicazioni. In seguito è stata eseguita una nuova ricerca utilizzando come "free terms": "thenar motor neuropathy" (34 pubblicazioni), "thenar motor syndrome" (111 pubblicazioni), "thenar motor branch" (51 pubblicazioni). In base agli abstracts sono state selezionate tutte le pubblicazioni che riguardavano le varianti anatomiche del nervo mediano e i casi clinici o le serie di pazienti affetti da TMN. Tutte le pubblicazioni sono state esaminate in dettaglio. La ricerca è aggiornata al 31 maggio 2009.

Pazienti

Sono state riesaminate tutte le cartelle cliniche dei soggetti affetti da TMN afferiti, dall'1.1.95 al 31.12.2008, al Servizio territoriale di EMG dell'ASL 7 di Siena utilizzando il data-

base dell'archivio elettronico (in dbIV) dei pazienti. Dalla casistica sono stati esclusi 260 casi di TMN (isolati o associati a lesioni di altri rami nervosi) dovuti a cause traumatiche acute, fratturative o non, della mano oppure a sezione, completa o parziale, del ramo motorio causata da ferite da taglio o penetranti da punta della mano o da masse occupanti spazio ed infine i casi iatrogeni (quasi tutti conseguenti ad intervento di neurolisi per STC). I casi di TMN entrati nello studio comprendevano 28 soggetti (11 donne e 17 uomini), di età media di 48.8 anni (range 26-77). 10 pazienti lavoravano come operai agricoli (8 erano addetti solo alla viticoltura e seguivano manualmente tutto il ciclo stagionale della vite), 4 erano operai metalmeccanici (di un'industria di congelatori o di camper), 3 donne lavorano in un'industria di confezioni, 4 camminavano con l'ausilio di un bastone, 2 erano in sedia a rotelle, 3 erano impiegati o professionisti, uno era mungitore e l'ultimo pizzaiolo. Tutti mostravano un esclusivo deficit monolaterale di opposizione ed abduzione del pollice della mano dominante, associato, in 15, ad ipotrofia o atrofia dell'eminanza tenar; nessuno lamentava disturbi sensitivi o presentava deficit della sensibilità clinicamente rilevabili. Nella nostra casistica la TMN rappresenta lo 0.3% di tutte le 9.941 neuropatie del nervo mediano osservate nello stesso periodo, di queste le STC erano 8.074.

Metodi elettrofisiologici

Lo studio elettrofisiologico comprendeva l'elettromiografia (EMG) dei muscoli abduktore breve del pollice (ABP), I interosseo dorsale della mano e flessore radiale del carpo. La velocità di conduzione motoria (VCM) dei nervi mediano ed ulnare veniva calcolata nei tratti gomito-polso, per registrazione con elettrodi di superficie rispettivamente dai muscoli ABP e abduktore del V dito (AVD). Il potenziale d'azione composto muscolare (PACM) era misura-

	Lato affetto dei pazienti	Lato sano dei pazienti	Controlli (mano dominante)	Lato affetto vs. controlli	Lato sano vs. controlli
Parametri neurografici	Media±DS	Media±DS	Media±DS	P *	P *
<i>Nervo Mediano</i> VCM m/s	50.1±6.1	56.2±3.7	56.5±4	<0.001	n.s.
ABP LMD ms	9.52±5.1	3.85±0.4	3.58±0.4	<0.001	0.022
ABP amp PACM mV	6.2±3.9	13.3±3	13.6±4.4	<0.001	n.s.
II lombricale LMD ms	3.72±0.5	3.67±0.5	3.65±0.3	n.s.	n.s.
II lombricale amp PACM mV	3.2±1.5	3.5±2.2	3.6±2.3	n.s.	n.s.
M 1 VCS m/s	47.2±4.6	n.e.	48.9±4.7	n.s.	
amp PAS µV	21.2±7.7	n.e.	22.6±8.1	n.s.	
M 3 VCS m/s	52.9±4.3	n.e.	54.1±4	n.s.	
amp PAS µV	16.3±4.3	n.e.	19.4±7.5	n.s.	
M 4 VCS m/s	47.9±4	49.1±3.1	50.2±4.2	0.037	n.s.
amp PAS µV	10.5±6.1	12.3±6.6	13.9±6.4	0.044	n.s.
P2 VCMx m/s	50.5±4.3	n.e.	51.7±4.4	n.s.	
P3 VCS m/s	46.7±3.7	n.e.	49.1±3.8	0.02	
<i>Nervo Ulnare</i> VCM m/s	58±3.7	57.4±4.1	57.2±4.3	n.s.	n.s.
AVD LMD ms	3.21±0.4	3.19±0.5	3.24±0.4	n.s.	n.s.
ADM amp PACM mV	15.4±4.7	15.9±3	15.2±4.9	n.s.	n.s.
II interosseo LMD ms	3.54±0.5	3.51±0.5	3.51±0.3	n.s.	n.s.
II interosseo amp PACM mV	5±2.1	4.5±2.1	5.2±2.6	n.s.	n.s.
U 4 VCS m/s	53.6±4.3	53.6±3.5	53.1±5	n.s.	n.s.
amp PAS µV	9.6±3.8	10.7±4.1	10±3.7	n.s.	n.s.
U 5 VCS m/s	51.1±4.5	n.e.	51.3±4.5	n.s.	
amp PAS µV	14±3.8	n.e.	12.2±5.3	n.s.	
P4 VCMx m/s	52.2±4.6	n.e.	53.7±4.1	n.s.	
Differenza LMD II lombricale-II interosseo ms	0.18±0.2	0.16±0.2	0.13±0.2	n.s.	n.s.
Differenza VCS M4-U4 m/s	5.7±3.3	4.47±2.4	2.92±3.5	0.003	n.s.
<i>Nervo Radiale</i> R 1 VCS m/s	48.8±4.7	n.e.	50.6±4.7	n.s.	
amp PAS µV	15.8±7.4	n.e.	17.8±6.9	n.s.	

* t di Student per dati non appaiati.

Legenda:
amp: ampiezza; ABP: abducente breve del pollice; AVD: abducente V dito; LMD: latenza motoria distale; PACM: potenziale di azione composto muscolare; PAS: potenziale d'azione sensitivo; VCM: velocità di conduzione motoria; VCMx: velocità di conduzione mista; VCS: velocità di conduzione sensitiva; n. e.: non eseguito; n. s.: non significativo.
Le LMD registrate dai muscoli II lombricale e II interosseo e le velocità di conduzione lungo i rami palmari sono stati eseguite in 21/28 pazienti.

Tavola 1. Risultati delle velocità di conduzione nervosa. Media e deviazione standard (DS) dei parametri relativi alle velocità di conduzione nervosa e differenze tra i controlli e il lato affetto e sano dei pazienti affetti da mononeuropatia del ramo motorio tenare.

to della linea di base al picco negativo e la latenza motoria distale (LMD) calcolata ad una distanza fissa di 7 cm dal punto di stimolazione

al polso al muscolo da cui veniva registrato il PACM. La velocità di conduzione sensitiva (VCS) veniva calcolata con tecnica ortodromi-

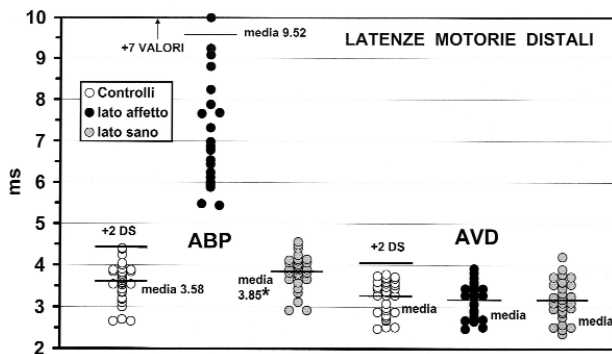


Fig. 1. Valori delle latenze motorie distali (LMD) del nervo mediano per registrazione dal m. abditore breve del pollice (ABP) e del nervo ulnare per registrazione dal m. abditore del V dito (AVD) relativi alle singole mani dominanti dei controlli (cerchi bianchi), del lato affetto dei casi (cerchi neri), e del lato sano dei casi (cerchi grigi). Le linee orizzontali fini rappresentano le medie dei valori, la linea orizzontale piú spessa rappresenta il limite superiore (+2DS) dei valori di controllo.

ca per i nervi mediano nei tratti I, III e IV dito-polso (M1, M3, M4), ulnare nei tratti IV e V dito-polso (U4, U5) e radiale nel tratto I dito-polso (R1). L'ampiezza del potenziale d'azione sensitivo era misurata picco-picco. In 21 casi veniva anche eseguita la velocità di conduzione del II, III e IV palmare nei tratti II, III, IV spazio interdigitale-polso (P2, P3, P4) e le LMD per registrazione dai muscoli II lombricale e II interosseo, secondo la tecnica di Preston e

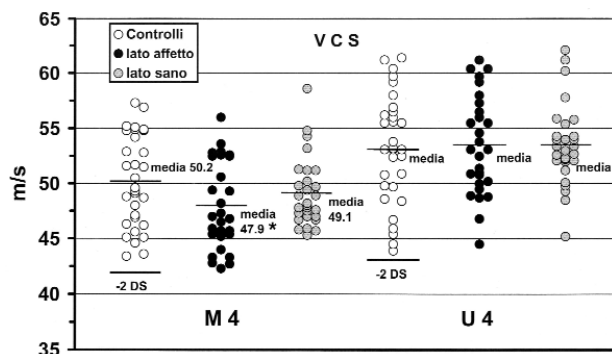


Fig. 2. Valori delle velocità di conduzione sensitive (VCS) del nervo mediano nel tratto IV dito-polso (M4) e del nervo ulnare nel tratto IV dito-polso (U4) relativi alle singole mani dominanti dei controlli (cerchi bianchi), del lato affetto dei casi (cerchi neri), e del lato sano dei casi (cerchi grigi). Le linee orizzontali fini rappresentano le medie dei valori, la linea orizzontale piú spessa rappresenta il limite inferiore (-2DS) dei valori di controllo.

Logigian [28]. La temperatura cutanea era mantenuta costante $>32^{\circ}\text{C}$ con una lampada ad infrarossi. A questi 21 soggetti veniva somministrata la versione italiana del questionario di "Boston" (QB) relativo ai sintomi e alla funzione della mano [18, 26]. Le differenze relative ai risultati neurografici tra un gruppo di controllo di 31 volontari sani (13 donne e 18 uomini, età media 47.9, range 24-79 anni) e il lato affetto e sano dei casi sono state analizzate con il t di Student.

Risultati elettrofisiologici della nostra casistica

L'EMG mostrava la denervazione completa del muscolo ABP in un paziente, la presenza di un tracciato neurogeno in 17 casi, in 10 dei quali era registrabile attività a riposo (potenziali positivi e fibrillazioni). L'EMG dei muscoli flessore radiale del carpo e I interosseo dorsale erano normali in tutti i pazienti. La neurografia confermava in un caso la denervazione completa del muscolo ABP, nei restanti si evidenziava un significativo rallentamento della LMD del nervo mediano registrata dal muscolo ABP, associato, in 14, ad una riduzione dell'ampiezza del PACM. Le VCS dei nervi mediano, ulnare e radiale, le velocità di conduzione lungo i rami palmari, le LMD del nervo ulnare, del nervo mediano controlaterale e quelle per registrazione dai muscoli II lombricale e II interosseo erano nei limiti della norma. La Tavola 1 mostra le medie e le DS dei pazienti dal lato affetto e sano e dei controlli e le differenze tra i pazienti e i controlli. Le Figure 1-2 mostrano la distribuzione delle LMD per registrazione dai muscoli ABP e AVD e le VCS di M4 e U4 nelle mani affette ed asintomatiche dei casi ed in quelle di una popolazione di controllo. Sebbene i valori neurografici dei singoli casi della LMD dall'ABP del lato sano e le VCS di M4 e P3 del lato affetto fossero tutte nei limiti della norma, era presente una significativa differenza tra il gruppo dei pazienti e i controlli. Per tutti gli

QB sintomi del lato affetto	QB funzione della mano affetta	QB sintomi del lato sano	QB funzione della mano sana
1.31±0.38	3.53±0.69	1.22±0.3	1.08±0.15

Tavola 2. Valori medi del punteggio del Questionario autosomministrato di Boston (QB) relativo ai sintomi e alla funzione della mano del lato affetto e sano di 21 pazienti.

altri reperti neurografici non c'era alcuna differenza significativa. I risultati del QB sono riportati nella Tavola 2. Il QB mostrava un alto score solo per la parte "funzione della mano" del lato deficitario.

Analisi della letteratura sulle varianti anatomiche

La diversa frequenza riportata in letteratura sulle varianti anatomiche della branca motoria tenere dipende dal numero della casistica reclutata e dal tipo di studio: osservazione in vivo durante interventi chirurgici di resezione del legamento trasverso per STC o osservazione su cadaveri durante dissezioni anatomiche. In base ai testi classici di anatomia il tronco comune del nervo mediano si divide nel palmo della mano, a livello del bordo distale del retinacolo dei flessori, in 5 o 6 branche (o rami): la branca tenere motoria, 2 rami digitali comuni (il II e il III), un ramo digitale proprio per il lato radiale del pollice, un altro per il lato ulnare del pollice e infine uno per il lato radiale dell'indice. Talvolta questi ultimi due rami nascono uniti (I ramo digitale comune, chiamato anche I palmare) per poi dividersi successivamente. Dal ramo digitale radiale dell'indice nasce la branca motoria diretta al muscolo I lombricale. Dal nervo II digitale comune (chiamato anche II palmare) originano 3 rami terminali: un ramo sensitivo per il lato ulnare dell'indice, un altro sensitivo per il lato radiale del medio e uno motorio per il muscolo II lombricale. Il III ramo digitale comune (III palmare) dà origine a 2 rami terminali sensitivi uno per il lato ulnare del medio e l'altro per il lato radiale dell'anulare.

In letteratura la classificazione più nota sulle varianti anatomiche del nervo mediano è quella proposta da Lanz che distingue 4 gruppi di varianti:

1. anomalie di decorso della branca motoria rispetto al legamento trasverso;
2. presenza di branche accessorie distalmente al tunnel carpale che innervano muscoli o pelle;
3. divisione alta, prossimale al tunnel, del nervo mediano in 2 branche, con o senza la presenza di un'arteria mediana o di un muscolo accessorio;
4. presenza di branche accessorie prossimali al tunnel che innervano direttamente uno o più muscoli tenari o che si anastomizzano con un'altra branca [17].

La nostra analisi della letteratura riguarda soprattutto il I primo gruppo di varianti, cioè quelle relative alla branca che innerva i muscoli dell'eminanza tenar nota con molti sinonimi: "branca tenere", "branca motoria tenere", "branca motoria", "tronco tenere", "branca muscolare", "branca ricorrente", "branca ricorrente motoria" [3].

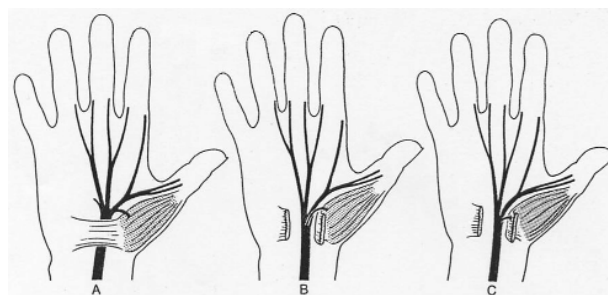


Fig. 3. Principali varianti del decorso del ramo motorio del nervo mediano diretto ai muscoli tenari rispetto al legamento trasverso del carpo secondo Lanz (ref. 17). A. decorso extralegamentoso, B. decorso sublegamentoso, C. decorso translegamentoso.

Esamineremo in primo luogo le varianti di decorso della branca motoria rispetto al legamento trasverso. Le principali varianti descritte sono 3 (Figura 3). La più frequente è quella

re, nata dalla parte anteriore del nervo, dopo essersi diretta ulnarmente, passa superficialmente al retinacolo dei flessori nascosta entro un muscolo ipertrofico (il palmare breve o il

Autore (ref.)	Tipo di studio	N. soggetti/ n. mani	Decorso extralegamentoso	Decorso sublegamentoso	Decorso translegamentoso
Johnson (14)	cadaveri	?/10	20%	0%	80%
Lanz (17)	cadaveri	100	46%	31%	23%
Falconer (10)	cadaveri	?/10	30%	10%	60%
Tountas (36)	chirurgia cadaveri	?/821 46/92	97% 82%	2% 10%	1% 9%
Siverhus (31)	cadaveri	36/72	80%	6%	14%
Hurwitz (12)	chirurgia	61/80	55%	29%	16%
Mumford (24)	cadaveri	?/20	80%	0%	20%
Stancić (32)	chirurgia cadaveri	65/65 ?/25	62% * 76%	20% 12%	18% 12%
Olave (25)	cadaveri	30/60	80%	5%	15%
Kozin (15)	cadaveri	?/101	74%	19%	7%
Ahn (1)	chirurgia	192/354	96.1%	2.8%	1.1%
Alp (3)	cadaveri	74/144	84%	16%	0%
Eskandari (9)	chirurgia	34/37	48%	22%	30%
Sacks (30)	cadaveri	?/48	92%	0%	8%

* 1 mano (1.5%) incurvandosi oltre il margine distale del legamento trasverso presentava un decorso sopralegamentoso.

Tavola 3. Variazioni sul decorso della branca tenere rispetto al legamento trasverso secondo la letteratura.

“extralegamentosa” in cui la branca motoria si separa dal nervo mediano distalmente al legamento trasverso. La branca può anche originare entro il canale del carpo e, una volta uscita da tunnel, incurvarsi intorno al bordo distale del legamento trasverso per dirigersi verso i muscoli tenari (decorso “sublegamentoso”) o, più raramente può perforare il retinacolo (decorso “translegamentoso”) [17]. Le percentuali del decorso translegamentoso sono in genere <10%, ma alcuni autori riportano percentuali più alte, dal 60% [10] fino all’80% [14]. Questi ultimi due studi sono stati però condotti solo su 10 mani cadaveriche. Molto più raramente è descritto un decorso del ramo sul legamento trasverso entro un muscolo ipertrofico [12, 22]. In particolare Mannerfelt and Hebinett hanno osservato in due casi che la branca tena-

flessore superficiale del pollice) posizionato direttamente sul retinacolo dei flessori [22]. Questa anomalia è stata confermata nella casistica di Hurwitz nel 9% delle mani [12] e da Stancić e coll., senza la presenza di un muscolo ipertrofico, in 1/65 mani operate di STC [32]. Un’ultima rara variante è rappresentata da un decorso extralegamentoso in cui la branca motoria può passare attraverso un distinto e separato tunnel fasciale prima di entrare nei muscoli tenari (74% della casistica di Kozin) [15], e questo potrebbe essere un ulteriore sito di compressione/intrappolamento del ramo tenere. La Tavola 3 riassume le percentuali delle varianti di decorso della branca tenere riportate dagli studi più significativi. La notevole differenza di percentuale fra le varianti di decorso andrebbe ricercata secondo Kozin

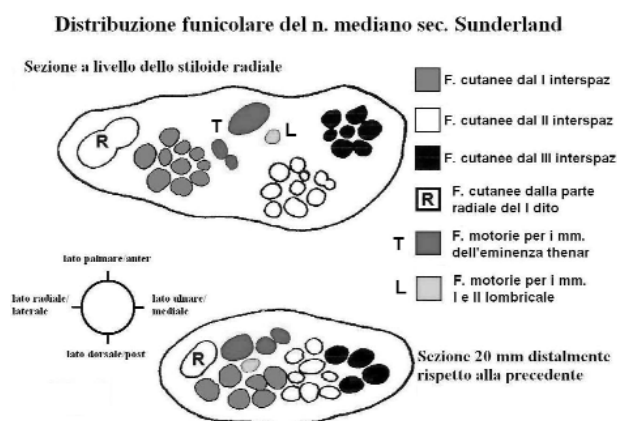


Fig. 4. Distribuzione intraneurale dei fascicoli del nervo mediano a livello dello stiloide radiale e 17 mm più distalmente secondo Sunderland (ref. 34).

nella non facile identificazione del bordo terminale del legamento trasverso che spesso richiede un discreto ingrandimento ottico ed una dissezione accurata. Mentre la decompressione chirurgica del tunnel carpale non include una rigorosa verifica dell'inserzione del legamento trasverso sul trapezio conducendo ad erronee conclusioni sull'effettivo decorso, negli studi anatomici sui cadaveri talvolta le fibre oblique della superficie profonda dell'aponevrosi palmare possono essere confuse come facenti parte del legamento trasverso e quindi solo l'analisi istologica può permettere di identificarne l'effettiva origine [15].

Oltre al decorso, un altro fattore di variabilità è la distribuzione topografica dei fascicoli motori tenari nel tronco comune del nervo da cui dipende l'origine della branca tenere. Gli studi sono stati eseguiti su cadaveri tramite osservazione microscopica di sezioni istologiche della distribuzione dei fascicoli oppure osservando macroscopicamente durante interventi chirurgici per STC o nel corso di dissezioni anatomiche da quale parte del tronco nervoso comune del nervo mediano originasse la branca tenere. Nel 1945 sir Sydney Sunderland pubblicò il classico studio sulla distribuzione intraneurale dei fascicoli dei nervi mediano, ulnare e radiale. Egli poi estese lo studio ad altri nervi e pubblicò la topografia

intraneurale di tutti i nervi studiati nel suo noto libro *Nerves and Nerve Injuries*. Lo studio del nervo mediano fu eseguito su due sezioni del nervo, una al polso a livello dello stiloide del radio e l'altra 17 mm più distalmente e Sunderland dimostrò che i fascicoli motori tenari erano situati nella parte centro-volare del tronco nervoso (Figura 4) [33]. Questa distribuzione ha trovato in seguito un riscontro quasi completo in uno studio clinico condotto da Perotto e Delagi su 7 casi di lesioni parziali traumatiche del nervo mediano al polso [27]. L'unica differenza era che spesso i fascicoli per i muscoli lombricali, malgrado la profondità della lesione riscontrata, erano quasi sempre risparmiati, pertanto è verosimile che essi decorrano ancora più dorsalmente rispetto a quanto osservato da Sunderland. Kozin e coll. hanno recentemente confermato l'origine centro-volare della branca in 99/101 cadaveri [15]. Risultati opposti sono riportati da altri autori. Jabley e coll. hanno eseguito uno studio istologico e di dissezione microscopica simile a quello di Sunderland sui tre principali nervi dell'arto superiore di 6 cadaveri. Questi autori hanno riscontrato che la più frequente posizione dei fascicoli della branca motoria tenere era all'estremità radiale del tronco comune, mentre più rara era la posizione centro-volare o una posizione intermedia rispetto alle due precedenti [13]. Tale dato è stato confermato da Mackinnon e Dellon che hanno dimostrato, su 50 cadaveri, che l'origine più frequente era dall'estremo radiale (60%) [21]. Un valore simile è stato in seguito riportato da Ahn e coll. [1] e percentuali ancora maggiori da Hurwitz (79%) [12] e da Tountas e coll. (100% nella casistica cadaverica e 95% nella casistica operatoria) [36]. Eskandari e coll. in uno studio su 37 mani operate di STC riportarono un'origine antero-radiale in tutte le mani [9]. Viene anche descritta una rara origine, in genere sublegamentosa, del ramo tenere dal lato ulnare del tronco comune [6, 8, 11, 12, 21, 32]. Questa variante ha grande importanza chirurgica perché se non identifi-

cata potrebbe essere danneggiata durante l'intervento di resezione del legamento trasverso. Altre rare anomalie sono un'origine più distale del ramo motorio ben oltre il bordo distale del legamento trasverso o dal II ramo di divisione

era invece presente un tronco principale con due branche terminali (una per l'abducente breve e l'altra per l'opponente, e nessuna per il flessore breve del pollice) e il restante 25% delle mani mostrava la presenza di 3 o 4 bran-

Autore (ref.)	Tipo di studio	1 sola branca	2 branche	>2 branche	Divisione a Y	Branche accessorie
Mumford (24)	cadaveri	45%	30%	25%		75%
Olave (25)	cadaveri	50%	40%	10%		38.3%
Ajmani (2)	cadaveri	93%	7%			
Hurwitz (12)	chirurgia	87.5%	10%	1.25%	1.25%	
Ahn (1)	chirurgia	89.5%	5.4%	1.2%	3.9%	
Alp (3)	cadaveri	84%	13.2%	2.8%		8.3%
Sacks (30)	cadaveri	58%		42%		

Tavola 4. Variazioni sul numero delle branche tenari che si staccano da tronco comune e presenza di branche motorie accessorie secondo la letteratura.

del nervo mediano o dalla superficie dorsale del primo ramo di divisione [12]. Talvolta le varianti di decorso o di origine si associano anche ad altre rare anomalie anatomiche come l'assenza del muscolo palmare breve o la persistenza dell'arteria mediana che spesso accompagna un nervo mediano bifido scorrendo tra i due tronchi nervosi [19].

Esaminiamo ora le varianti relative al numero delle branche motorie e alla presenza di una branca motoria accessoria [1-3, 12, 24, 25, 30]. Secondo i testi classici di anatomia la branca motoria è quasi sempre unica, poi si divide in tre branche terminali, una per ciascuno dei 3 muscoli dell'eminanza tenar (abducente breve, opponente e capo superficiale del flessore breve del pollice). Tutte le casistiche della letteratura riportano una netta prevalenza di una sola branca tenare, più rare sono la presenza di due o più branche o di una divisione a Y. Al contrario le percentuali sulla presenza di una branca tenare accessoria sono molto diverse. Sono di seguito riassunti i 7 studi più importanti sul numero di branche motorie. Mumford e coll. osservarono su 20 preparati autoptici il classico pattern di una sola branca motoria che poi si divideva in 3 nel 45% dei casi. Nel 30%

che tenari con un differente pattern di distribuzione ai singoli muscoli che ricevevano a seconda dei casi più di una branca. Nel 75% veniva descritto anche un ramo tenare accessorio che originava o dal primo nervo digitale comune (25%) o dal ramo digitale proprio del pollice (50%): questa branca accessoria innervava solo il capo superficiale del muscolo flessore breve del pollice [24]. Olave e coll. riportarono in studio autoptico su 60 mani di 30 cadaveri la distribuzione classica nel 50%, la presenza di 2 branche nel 40% (dirette all'opponente e all'abducente breve del pollice); nel restante 10% erano descritte più branche che innervavano in modo variabile i differenti muscoli tenari. Nel 38.3% era evidenziabile una branca motoria accessoria diretta sempre al muscolo flessore breve del pollice eccetto che in un caso in cui innervava l'opponente del pollice [25]. Hurwitz in uno studio prospettico su 80 interventi di STC di 61 pazienti evidenziava una sola branca motoria nell'87.5%, 2 branche nel 10%, 3 nell'1.25% e una divisione a Y nel restante 1.25%. Inoltre riscontrava un decorso del nervo identico tra i due lati nel 66.6% dei pazienti, mentre le anomalie di origine e di numero raggiungevano il

90%, ma il numero di soggetti operati bilateralmente, da cui queste ultime percentuali erano desunte, erano solo 19 [12]. Ajmani studiò 68 mani di 34 cadaveri e notò la presenza di ramo unico con 3 branche terminali per i rispettivi muscoli nel 54% delle mani. Nel 35% la branca tenare si divideva in due successive branche dirette all'abducente breve e all'opponente del pollice e nel 3% al flessore breve e all'opponente del pollice. Nel restante 7% notò 2 branche che si staccavano direttamente dal tronco comune dirette una al flessore breve e l'altra all'abducente breve del pollice. Nel 9% dei casi l'opponente del pollice riceveva innervazione anche dal nervo ulnare e in un altro 9% veniva innervato solo da questo nervo anziché dal mediano, mentre l'abducente breve del pollice era innervato sempre dal nervo mediano [2]. Ahn e coll. in un altro studio osservazionale chirurgico su 192 pazienti operati consecutivamente (di cui 160 operati bilateralmente per un totale di 354 interventi) dimostrarono una sola branca nell'89.5% dei casi, 5.4% 2 branche, 1.2% 3 o 4 branche e 3.9% una divisione a Y. Inoltre nel 63.6% dei pazienti ambedue le mani avevano lo stesso decorso della branca motoria e nel 64.2% lo stesso numero ed origine della branca [1]. Alp e coll. in un recente studio cadaverico su 144 mani esaminando il numero di branche che perforava la fascia tenare hanno dimostrato nell'84% delle mani una sola branca, nel 13.2% 2 branche, nel 2.1% 3 branche e nello 0.7% 4 branche. Inoltre veniva identificata una branca tenare accessoria nell'8.3% delle mani, che originava dal I nervo digitale comune ed innervava solo il capo superficiale del flessore breve del pollice. La distribuzione della branca tenare era simmetrica in 44 cadaveri (63% dei casi) [3]. Nella vasta casistica operatoria di Tountas e coll. viene riportato invece un basso numero di branche motorie accessorie: su 821 interventi e 92 dissezioni cadaveriche le branche motorie accessorie erano presenti rispettivamente in 6 (0.7%) e 2 (2%) mani [36]. Stančić e coll. nella loro casistica operatoria di 65 mani riportarono

la presenza di una branca accessoria prossimale al tunnel in 3 casi (4.6%) e di due distinte branche tenari distali al tunnel in 1 caso (1.5%), mentre nella casistica autoptica di 25 mani le medesime varianti erano presenti rispettivamente in una (4%) e 5 mani (20%) [32]. Infine Sacks e coll. più recentemente hanno riportato in 48 cadaveri una sola branca nel 58% dei casi, e 2 o più branche nel restante 42% [30]. La Tavola 4 riassume le varie percentuali riportate in letteratura sul numero di branche motorie e di branche accessorie.

Merita particolare attenzione anche un tipo di variante che non riguarda la branca motoria, ma il tronco comune del nervo e appartiene al 3° gruppo secondo la classificazione di Lanz, cioè la divisione alta del tronco comune del nervo mediano [17]. Questa è stata descritta al III prossimale o medio dell'avambraccio; i due nervi viaggiano paralleli, spesso separati dalla persistenza dell'arteria mediana o accompagnati dalla presenza di un muscolo accessorio, talora riuniti distalmente al legamento trasverso. Amadio ha descritto un'anomalia simile, ma i due nervi si dividevano molto più distalmente entro il canale carpale ed erano separati da un setto che divideva il tunnel carpale in due distinti compartimenti [4]. Anche Szabo e Pettey hanno descritto due nervi separati che mostravano un ramo comunicante appena oltre il bordo distale del legamento trasverso [35]. Queste varianti sono note con il termine di mediano bifido e sono facilmente identificabili con un esame ecografico. In un nostro recente studio ecografico su 101 pazienti consecutivi affetti da STC, 2 soggetti presentavano un nervo mediano bifido [23].

Inoltre è nota un'anastomosi, chiamata di Riche-Cannieu, che interessa la branca tenare del nervo mediano che, decorrendo lateralmente e dorsalmente, raggiunge la branca motoria profonda del nervo ulnare. Questa anastomosi è stata osservata da Falconer in 3/10 mani di cadaveri [10] e da Ajmani in 13/68 [2].

Discussione sulla TMN

Una ricerca su Pubmed ha identificato solo 4 studi clinici ed elettrofisiologici che hanno focalizzato l'attenzione sulla TMN di origine non traumatica, né iatrogena.

1. Nel 1982 Bennet e Crouch riportarono 8 casi di compressione isolata del ramo motorio del nervo mediano dimostrata chirurgicamente. Si trattava di 2 casi con sola atrofia dei muscoli dell'eminanza tenar e 6 in cui invece si associavano anche sintomi e segni sensitivi classici di STC. L'osservazione chirurgica dimostrò in tutti una compressione del ramo tenere a causa di un'origine translegamentosa o di un'eccessiva angolazione a livello del bordo distale del legamento traverso con formazione di neuroma prossimale alla sede di intrappolamento. Inoltre nei 6 pazienti con sintomi tipici di STC, oltre alla compressione del ramo tenere, gli autori osservarono anche la classica compressione del nervo mediano nel canale carpale. Gli autori concludevano che potevano esistere compressione del ramo motorio tenere sia isolata che associata alla comune STC, favorita da varianti anatomiche [5].
2. Nel 1999 Repaci e coll. riportarono uno studio retrospettivo di 8 anni su 2.727 mani con segni e sintomi di STC ed almeno un'alterazione di uno dei seguenti tests elettrodiagnostici: aumento della LMD (>4.4 ms), rallentamento della VCS nel tratto II dito-polso (<48 m/s), anormale test comparativo della latenza distale sensitiva tra nervo mediano ed ulnare per stimolazione del IV dito (≥ 0.5 ms), anomalo test segmentario polso-mano (D2) (<45 m/s). Gli autori dimostrarono in 31 mani (1.2%) un aumento della LMD del nervo mediano e normale VCS nel tratto II dito-polso. Tra queste 31 mani, 17 erano state sottoposte ad altri test elettrodiagnostici sensitivi più sensibili, che erano altera-

ti in 8. Gli autori concludevano che il prevalente o esclusivo coinvolgimento delle fibre motorie in questi casi di STC avrebbe potuto essere correlato alla distribuzione topografica intraneurale delle fibre motorie, poste all'estremità radiale del tronco nervoso, dove l'effetto compressivo è maggiore o ad una particolare variante della branca motoria che imboccherebbe un proprio canale legamentoso, sede effettiva della compressione come descritto da Johnson e Shrewsbury [14, 29].

3. Nel 2002 Cosgrove e coll. in uno studio prospettico reclutarono a caso 500 operai ferroviari addetti a varie mansioni che lamentavano sintomi alla mano con presumibile diagnosi clinica di STC. La diagnosi di STC veniva confermata se la differenza tra nervo mediano ed ulnare della LMD era >1.2 ms, quella sensitiva >0.6 e mediopalmare >0.4 ms. Gli autori osservarono 126 (37%) casi che rispondevano ai criteri elettrodiagnostici di STC. Di questi 126, 88 erano affetti da una "vera" STC cioè lamentavano sintomi e/o dimostravano segni sensitivi e test elettrodiagnostici alterati compatibili con STC, e 38 casi mostravano solo segni/sintomi motori ed un aumento della LMD del nervo mediano, quindi inquadrabili come TMN. Inoltre non si apprezzavano differenze significative tra i due gruppi relativamente all'età, al "wrist index" o alla mansione lavorativa, i veri casi con STC mostravano un BMI maggiore dei soggetti con TMN. Pertanto, poiché le latenze sensitive e mediopalmari del nervo mediano e della LMD del nervo ulnare di questi 38 casi erano normali, gli autori escludevano che si trattasse di una compressione entro il canale carpale o di una neuropatia motoria primaria ed ipotizzavano invece un'anomalia anatomica. Inoltre poiché lo studio riguardava solo la mano dominante, veniva avanzata la possibilità di un nesso patogenetico con il tipo di occupazione. Gli autori consigliavano

di tenere distinta la TMN dalla vera STC anche in funzione del possibile diverso trattamento [7].

4. Nel 2009 Krishnan e coll. hanno riportato lo studio elettrofisiologico di un caso di TMN in uno chef, ipotizzando che il tipo di lavoro svolto potesse aver giocato un ruolo importante. L'esame elettrofisiologico dimostrava che si trattava di una forma assonale (lieve aumento della LMD, marcata riduzione dell'ampiezza del PACM dall'ABP e gravi segni di denervazione all'EMG dei muscoli abduttore breve ed opponente del pollice) [16].

Conclusioni

Alla base della TMN potrebbero essere alcune varianti anatomiche di decorso, origine e numero del ramo motorio tenere del nervo mediano che sono state di sopra analizzate in dettaglio. La loro conoscenza è molto importante anche per i chirurghi, al fine di prevenire danni iatrogeni durante l'intervento di resezione del legamento trasverso del carpo per la STC.

Il nostro studio retrospettivo clinico ed elettrofisiologico, a differenza di alcuni precedenti riportati in letteratura, riguarda solo pazienti con "vera" TMN senza sintomi, né segni clinici di interessamento sensitivo, né alterazioni elettrofisiologiche sensitive e pone l'attenzione sul tipo di attività manuale svolte dai pazienti. Nella nostra casistica la TMN ha una bassa frequenza tra tutte le neuropatie del nervo mediano (0.3%), ma potrebbe essere sottostimata in quanto le forme più lievi, caratterizzate solo da un modesto deficit di "pinch" e dall'assenza di atrofia muscolare e di una sintomatologia sensitiva, che è quella maggiormente disturbante per il paziente e che lo induce a consultare il medico, possono passare inosservate.

Nei nostri casi la TMN potrebbe riconoscere differenti patogenesi anche associate tra loro. La TMN potrebbe essere considerata una variante della comune STC con interessamento

del solo ramo ricorrente motorio causata da particolari varianti anatomiche del decorso e/o dell'origine del ramo motorio tenere (decorso translegamentoso, eccessiva angolatura del ramo nella variante sublegamentosa o presenza di un tunnel legamentoso proprio del ramo tenere) o dalla posizione all'estremità radiale dei fascicoli motori tenari nel tronco comune ove la sede di compressione è maggiore. È noto infatti che a seguito di una compressione nervosa c'è un differente grado di severità nella distribuzione della demielinizzazione e della degenerazione assonale tra i vari fascicoli nervosi; in particolare quelli situati più perifericamente sono maggiormente colpiti rispetto a quelli centrali [20]. A conferma dell'ipotesi che possa trattarsi di una variante della comune STC è l'osservazione che, malgrado singolarmente i nostri pazienti non presentassero nessun'altra alterazione elettrofisiologica oltre all'aumento della LMD dal muscolo ABP, considerandoli invece come gruppo unico e confrontandoli con una popolazione di controllo di parità e sesso, si apprezzava un modesto ma significativo rallentamento dei parametri di conduzione sensitiva di M4 e P3. Questi dati dimostrerebbero la presenza di un danno subclinico a livello del canale del carpo. Tuttavia nei nostri casi, in considerazione della predilezione del sesso maschile e della localizzazione sempre nella mano dominante, la TMN potrebbe essere un'entità a sé stante in cui il tipo di lavoro o le particolari attività manuali svolte da molti di questi soggetti potrebbero aver giocato un ruolo primario nel determinare la TMN. La causa andrebbe ricercata in una compressione cronica sul ramo motorio tenere, provocata da particolari movimenti ripetitivi e forzati del polso e delle dita, da posture incongrue o dall'utilizzo della mano come un attrezzo, con conseguente trauma cronico nella regione dell'eminenza tenar. Infatti molti dei nostri pazienti erano operai agricoli addetti alla viticoltura (particolarmente a rischio risultano le operazioni di potatura, legatura e vendemmia), operaie di industrie di confezioni addette al taglio

manuale di stoffe con grosse forbici o operai metalmeccanici con un ciclo lavorativo a catena finalizzato al raggiungimento di un risultato operativo specifico. In altri casi la compressione cronica avrebbe potuto essere determinata dallo spingere la sedia a rotelle o dall'appoggiarsi, per deambulare, ad un bastone. Inoltre è possibile che alcuni operai agricoli o industriali, a causa del loro lavoro, possano presentare un'ipertrofia dei muscoli lombricali. Questi muscoli originano dai tendini flessori profondi delle dita proprio distalmente al canale carpale e decorrono lungo il bordo radiale del rispettivo tendine, inserendosi al margine radiale dell'espansione estensoria delle corrispondenti dita. La loro funzione è quella di estendere le articolazioni interfalangee e contemporaneamente flettere le metacarpofalangee. Un muscolo lombricale particolarmente lungo o ipertrofico potrebbe comprimere il nervo mediano entro o appena uscito dal tunnel. Infatti i muscoli lombricali durante la flessione delle dita, risalendo prossimamente, potrebbero occupare parte del canale carpale [32]. Pertanto qualsiasi attività che comporti una flessione forzata e prolungata delle dita potrebbe comportare una compressione del nervo mediano causata dai muscoli lombricali. È verosimile che le attività lavorative dei nostri casi non possano essere l'unica causa di TMN, pertanto non si può escludere che in alcuni casi la compressione sia stata favorita dalle particolari varianti anatomiche succitate. Nei nostri casi il ramo motorio sarebbe predisposto alla compressione, infatti anche i valori della LMD del lato sano pur essendo tutti nei limiti della norma erano mediamente maggiori rispetto ai controlli. Purtroppo nei nostri pazienti non abbiamo riscontri operatori sufficienti per confermare la presenza di queste varianti.

L'ipotesi che la causa primaria vada ricercata nei traumi cronici diretti sul ramo motorio tenare potrebbe essere in parte avvalorata dall'osservazione di un'alta prevalenza di atrofia muscolare tenare nei soggetti con STC di nazionalità coreana. Questo sarebbe dovuto

allo stile di vita di questa popolazione, addetta spesso a certi lavori manuali ripetitivi, piuttosto che alle varianti anatomiche di origine del ramo tenare, in quanto il decorso translegamentoso è rarissimo nella popolazione coreana [1].

Inoltre la TMN, a causa dell'evidenza di atrofia dell'eminenza tenar ed in assenza di sintomi sensitivi, potrebbe essere posta in diagnosi differenziale con un'iniziale malattia del II motoneurone. L'osservazione clinica del risparmio dei muscoli interossei potrebbe essere utile per eliminare l'eventuale dubbio diagnostico. Ma la conferma che si tratti di una TMN si ottiene solo attraverso un accurato studio elettrofisiologico.

Infine, data la presunta patogenesi multifattoriale, suggeriamo per la TMN un trattamento e soprattutto una prevenzione lavorativa differenti da quelli adottati nella STC classica. Se fosse poi preso in considerazione l'intervento chirurgico, i chirurghi dovrebbero prestare attenzione alla possibile presenza di varianti o di anomalie anatomiche.

Bibliografia

1. Ahn DS, Yoon ES, Koo SH, Park SH: A prospective study of the anatomic variations of the median nerve in the carpal tunnel in Asians. *Ann Plast Surg* 44, 282-7, 2000.
2. Ajmani ML: Variations in the motor nerve supply of the thenar and hypothenar muscles of the hand. *J Anat* 189, 145-50, 1996.
3. Alp M, Marur T, Akkin SM, Yalcin L, Demirci S: Ramification pattern of the thenar branch of the median nerve entering the thenar fascia and the distribution of the terminal branches in the thenar musculature: Anatomic cadaver study in 144 hands. *Clin Anat* 18, 195-9, 2005.
4. Amadio PC: Bifid median nerve with a double compartment within the transverse carpal canal. *J Hand Surg* 12A, 366-8, 1987.
5. Bennett JB, Crouch C: Compression syndrome of the recurrent motor branch of the median nerve. *J Hand Surg* 7A, 407-9, 1982.
6. Beris AE, Lykissas MG, Kontogeorgakos VA, Vekris MD, Korompilias AV: Anatomic variations of the median nerve in carpal tunnel release. *Clin Anat* 21, 514-8, 2008.
7. Cosgrove JL, Chase PM, Mast NJ: Thenar motor syndrome: median mononeuropathy of the hand. *Am J Phys Med Rehabil* 81, 21-3, 2002.
8. Entin MA: Carpal tunnel syndrome and its variants. *Surg Clin North Am* 48, 1097-112, 1968.
9. Eskandari MM, Yilmaz C, Oztuna V, Kuyurtar F: Topographic localization of the motor branch of the median nerve. *J Hand Surg* 30A, 803-7, 2005.
10. Falconer D, Spinner M: Anatomic variations in the motor and

- sensory supply of the thumb. Clin Orthop Relat Res 195, 83-96, 1985.
11. Graham WP III: Variations of the motor branch of the median nerve at the wrist. Plast Reconstr Surg 51, 90-92, 1973.
 12. Hurwitz PJ: Variations of the course of the thenar motor branch of the median nerve. J Hand Surg 21B, 344-6, 1996.
 13. Jabaley ME, Wallace WH, Heckler FR: Internal topography of major nerves of the forearm and hand: a current view. J Hand Surg 5A, 1-18, 1980.
 14. Johnson RK, Shrewsbury MM: Anatomical course of the thenar branch of the median nerve - usually in a separate tunnel through the transverse carpal ligament. J Bone Joint Surg Am 52, 269-73, 1970.
 15. Kozin SH: The anatomy of the recurrent branch of the median nerve. J Hand Surg 23A, 852-8, 1998.
 16. Krishnan AV, Fulham MJ, Kiernan MC: Another cause of occupational entrapment neuropathy: la main du cuisinier (the chef's hand). J Clin Neurophysiol 26, 129-31, 2009.
 17. Lanz U: Anatomical variations of the median nerve in the carpal tunnel. J Hand Surg 2A, 44-53, 1977.
 18. Levine DW, Simmons BP, Koris MJ, Daltroy LH, Hohl GG, Fossel AH, Katz JN: A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. J Bone Joint Surg Am 75, 1585-92, 1993.
 19. Lindley SG, Kleinert JM: Prevalence of anatomic variations encountered in elective carpal tunnel release. J Hand Surg 28A, 849-55, 2003.
 20. Mackinnon SE, Dellon AL, Hudson AR, Hunter DA: Chronic human nerve compression - a histological assessment. Neuropathol Appl Neurobiol 12, 547-65, 1986.
 21. Mackinnon SE, Dellon AL: Anatomic investigations of nerves at the wrist: I. Orientation of the motor fascicle of the median nerve in the carpal tunnel. Ann Plast Surg 21, 32-5, 1988.
 22. Mannerfelt L, Hybbinette CH: Important anomaly of the thenar motor branch of the median nerve. A clinical and anatomical report. Bull Hosp Joint Dis 33: 15-21, 1972.
 23. Mondelli M, Filippou G, Gallo A, Frediani B: Diagnostic utility of ultrasonography versus nerve conduction studies in mild carpal tunnel syndrome. Arthritis Rheum 59, 357-66, 2008.
 24. Mumford J, Morecraft R, Blair WF: Anatomy of the thenar branch of the median nerve. J Hand Surg 12A, 361-5, 1987.
 25. Olave E, Prates JC, Gabrielli C, Pardi P: Morphometric studies of the muscular branch of the median nerve. J Anat 189, 445-9, 1996.
 26. Padua R, Padua L, Romanini E, Aulisa L, Lupporelli S, Sanguinetti C: Versione italiana del questionario "Boston carpal tunnel": valutazione preliminare. Giorn Ital Ortop Traumatol 24, 121-129, 1998.
 27. Perotto AO, Delagi EF: Funicular localization in partial median nerve injury at the wrists. Arch Phys Med Rehabil 60, 165-9, 1979.
 28. Preston DC, Logigian EL: Lumbrical and interossei recording in carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve 15, 1253-7, 1992.
 29. Repaci M, Torrieri F, Di Blasio F, Uncini A: Exclusive electrophysiological motor involvement in carpal tunnel syndrome. Clin Neurophysiol 110, 1471-4, 1999.
 30. Sacks JM, Kuo YR, Mclean K, Wollstein R, Lee WP: Anatomical relationships among the median nerve thenar branch, superficial palmar arch, and transverse carpal ligament. Plast Reconstr Surg 120, 713-8, 2007.
 31. Siverhus SW, Kremchek TE, Smith WR, Basch TM, Drake RL: A cadaveric study of the anatomic variations of the recurrent motor branch of the median nerve. Orthop Rev 18, 315-20, 1989.
 32. Stancić MF, Eskinja N, Stosić A: Anatomical variations of the median nerve in the carpal tunnel. Int Orthop 19: 30-4, 1995.
 33. Steinberg DR, Szabo RM: Anatomy of the median nerve at the wrist. Open carpal tunnel release-classic. Hand Clin 12: 259-69, 1996.
 34. Sunderland S: Nerves and Nerve Injuries (2nd ed). Edinburgh, Churchill Livingstone, 1978, pp. 69, 711-23.
 35. Szabo RM, Pettey J: Bilateral median nerve bifurcation with an accessory compartment within the carpal tunnel. J Hand Surg 19B, 22-3, 1994.
 36. Tountas CP, Bihrlle DM, MacDonald CJ, Bergman RA: Variations of the median nerve in the carpal canal. J Hand Surg 12A, 708-12, 1987.

Indirizzo:

Mauro Mondelli

Servizio Territoriale EMG, ASL 7

Via Pian d'Ovile, 9 - 53100 SIENA

Tel. 0577 535904; fax 0577 535983

e mail: m.mondelli@usl7.toscana.it

GRAVIDANZA IN PAZIENTI TRATTATE PER SCLEROSI MULTIPLA

Planning pregnancies in patients treated for multiple sclerosis

GERARDO IULIANO, CONCETTA MASULLO*

U. O. Neurologia, Centro Sclerosi Multipla - A. O. Ospedali Riuniti di Salerno;

*U. O. Ostetricia e Ginecologia, Ospedale "G. Criscuoli", ASL AV-1 - S. Angelo dei Lombardi (AV)

RIASSUNTO

Introduzione. Si ritiene attualmente che la terapia immunomodulante riduca la possibilità di gravidanze nelle pazienti con sclerosi multipla; al momento ne viene indicata la sospensione preventiva. In questo lavoro, basato su pazienti seguite durante la terapia, vengono valutati gli effetti della sua interruzione programmata sull'ottenimento della gravidanza, e sulle ricadute nei diversi tempi di ricerca, gravidanza e puerperio. *Pazienti e metodi.* Sono incluse 18 pazienti tra i 24 e i 36 anni (m 30.7), seguite nel ns centro, in terapia (interferoni=13; azatioprina=3; copolimero=1), che hanno programmato o avuto gravidanze. Variabili in esame erano: Terapia pre-gravidanza; Interruzione programmata pre-gravidanza; Gravidanza; Interruzione durante gravidanza; Ricadute durante gravidanza o tentativo; Aborto spontaneo; Parto (spontaneo – cesareo); Ripresa terapia successiva (in puerperio o dopo tentativo); Ricadute in puerperio; Ricadute totali; mesi di interruzione della terapia (pre-gravidanza o tentativo; in gravidanza; in puerperio; totali). Sono state programmate 21 gravidanze, di cui 17 iniziate e 4 non iniziate. In 12 la terapia è stata interrotta prima della gravidanza; in 4 la gravidanza è iniziata prima della sospensione; 3 non erano ancora in terapia, in una la malattia è esordita in gravidanza, in un'altra in puerperio. I dati grezzi percentuali erano di scarsa entità per valutazioni statistiche; è stata invece utilizzata regressione multipla per i confronti tra numero di ricadute, e tempi di interruzione della terapia. *Risultati.* Pazienti con terapia interrotta pre-gravidanza (o ricerca)= numero:12; gravidanze ottenute= 8; pazienti con ricadute in gravidanza o successive= 8; ricadute totali=14 (8 in gravidanza o ricerca, 6 successive); media 1,27; SD 1,1; Aborti spontanei=1; Mesi di interruzione pre-gravidanza o ricerca=1-24 (m 7,7, SD 8,5); Mesi di interruzione successivi: 2-10 (m=5, SD 3,9); Mesi di interruzione totale: 3-27 (m=15,6; SD 8,5). Pazienti con gravidanza iniziata senza interruzione di terapia: numero=4; non in tera-

pia=3, onset in gravidanza=1; onset in puerperio=1; totale=9; gravidanze ottenute=9(4+5); pazienti con ricadute in gravidanza o successive=0+2 (le pazienti con onset in gravidanza e puerperio); ricadute totali=3; media 0,42, SD 0,78; Aborti spontanei: 1; Mesi di interruzione successivi: 1-8 (m=3,8; SD 3,4); Mesi di interruzione totale: 1-8 (m=6,2; SD 2,9). La regressione multipla (Rsquared= 0,986 p=0.048) mostra associazione significativa tra tempi di sospensione della terapia, totale (p=0.001) pre (p=0.002) e durante gravidanza (p=0.004), e ricadute totali, e inoltre, nel postpartum (Rsquared 0.913; p=0.001) tra sospensione e ricadute (p=0.001). *Discussione.* La gravidanza rappresenta spesso una reazione positiva alla malattia, ma talora una ricerca compulsiva può prolungare l'interruzione delle terapie. I nostri dati mostrano una associazione significativa tra tempi di sospensione e ricadute, e anche una tendenza ad ottenere più gravidanze in terapia che durante interruzione, con meno ricadute. Potrebbe essere utile fissare un termine alla sospensione preventiva della terapia, se non, previ ulteriori studi, consentire la terapia immunomodulante durante la ricerca della gravidanza, interrompendola solo dopo il suo inizio.

Parole chiave: Sclerosi Multipla, Interferone; Glatiramer acetato; Azatioprina; Gravidanza; Puerperio; Ricadute

SUMMARY

Background. immunomodulating drugs are considered to reduce the frequency of pregnancies in patients with multiple sclerosis; at present it is indicated to discontinue the therapy before trying to begin a pregnancy. This paper, based on patients in therapy, assess the effects of its withdrawal on the pregnancy and on the attacks at the different times of attempt, pregnancy, and puerperium. *Patients and methods.* Included 18 female patients, 24-36 years, (m 30.7), treated in our center, (interferons=13; azathioprine=3; copolimer=1), who programmed or started pregnancies. Variables accounted were: pre-pregnancy therapy; programmed pre-pregnancy withdrawal; Pregnancy; withdrawal during pregnancy; Relapses during pregnancy or attempt; spontaneous abortion; Delivery (spontaneous – cesarean); Subsequent restarting of the therapy (after attempt or during puerperium); Relapses during puerperium; Total relapses; months of interruption of the therapy (pre-pregnancy or attempt; during pregnancy, in puerperium; total). 21 pregnancies were programmed, of which 17 started and 4 not started. In 12 therapy was withdrawn before pregnancy; in 4 pregnancy started before suspension; 3 were not yet in therapy, one had the onset during pregnancy, another during puerperium. Crude percent data were insufficient for statistical calculations made by odds ratios; multiple regression was used to compare number of relapses and times of interruption of the therapy. *Results.* Patients with pre-pregnancy (or during attempt) withdrawal of the therapy: N=12; pregnancies started= 8; patients with relapses during pregnancy or subsequent= 8; total relapses=14 (8 in pregnancy or attempt, 6 subsequent); m1,27; SD 1,1; spontaneous abor-

tion=1; Months of withdrawal pre-pregnancy or attempt=1-24 (m 7,7, SD 8,5); Months of withdrawal subsequent: 2-10 (m=5, SD 3,9); Months of withdrawal in total: 3-27 (m=15,6; SD 8,5). Patients with pregnancy started without interruption of therapy: N=4; not in therapy=3, onset in pregnancy=1; onset in puerperium=1; total=9; pregnancies started=9(4+5); patients with relapses in pregnancy or subsequent=0+2 (the patients with the onsets); total relapses=3; m 0,42, SD 0,78; spontaneous abortion=1; Months of interruption subsequent=1-8 (m 3,8; SD 3,4); Months of interruption in total=1-8 (m 6,2; SD 2,9). Multiple regression (Rsquared= 0,986 p=0.048) shows very tight and significant association among the times of interruption of the therapy, total (p=0.001) pre (p=0.002) and during pregnancy (p=0.004), and total number of relapses, and moreover, in puerperium (Rsquared 0.913; p=0.001) between interruption and relapses (p=0.001). *Discussion.* A pregnancy is often a positive reaction of the patient to the disease; nevertheless repeated and sometimes compulsive attempts to have a pregnancy can prolong the withdrawal of therapy. Our data show a significant association between times of interruption and relapses, and also a trend to start more pregnancies during therapy than during the interruption, with less relapses. It could be useful deciding a term to the interruption of the therapy before trying to have a pregnancy, or, even better (but further studies could be necessary), withdrawing the therapy only after the pregnancy starts.

Key words: Multiple Sclerosis, Interferon; Glatiramer Acetate; Azathioprine; Pregnancy; Puerperium; Relapse

Introduzione

Nel decorso clinico della sclerosi multipla (SM), la gravidanza sembra essere, per diversi motivi, un momento di scarsa attività clinica della malattia, mentre il puerperio sembra essere il periodo maggiormente a rischio di peggioramenti. È raro infatti che la malattia esordisca in gravidanza (Poser 1983, Runmarker 1995) [1, 2]; nella gestazione non si riscontrano significativi peggioramenti della malattia (Runmarker 1995, Birk 1990) [2, 3], si riduce la frequenza di ricadute (Dezza.Sadovnik 1994) [4].

Durante il puerperio, al contrario, aumenta la frequenza di ricadute (6 su 8 pazienti in Birk 1990 [3]); il rischio sarebbe 3 volte più elevato nei primi 3 mesi (Ruollet 1993) [5].

Studi policentrici recenti (Confavreux 1998)

[6] documentano statisticamente sia la riduzione della frequenza di ricadute durante la gravidanza, che il suo aumento durante il puerperio. Secondo gli stessi dati (Vukusic 2004, 2006 a-b) [7, 8, 9], il rischio di ricadute puerperali sembra essere maggiore nelle pazienti con alto relapse-rate precedente, maggiore EDSS all'inizio della gravidanza, e presenza di ricadute anche in gravidanza. Non sembra inoltre essere influenzato da anestesia al parto (Vukusic 2004, 2006 a-b; Gilmore 1998) [7, 8, 9, 10] o da allattamento (Vukusic 2004, 2006 a-b; Nelson 1988) [7, 8, 9, 11].

L'allattamento al seno sembra anzi essere un fattore protettivo dalle ricadute, anche se in questo lavoro a riprendere prima la terapia erano donne con più alto relapse rate ed EDSS precedente (Langer-Gould 2009) [12].

Anche la risonanza magnetica (RM) (van Walderveen 1994) [13] conferma la marcata

riduzione di lesioni attive in gravidanza, e il loro incremento nel puerperio.

La sclerosi multipla non sembra associata ad anomalie del neonato (Lorenzi 2002) [14], tranne, forse, tendenza al basso peso alla nascita (Dahl 2008) [15].

Una profilassi delle ricadute nel puerperio sembra essere il trattamento postpartum con immunoglobuline ad alte dosi (IVIG) (Achiron 1996, 2004, 2005; Orvieto 1999; Haas 2000) [16, 17, 18, 19, 20].

Per quanto riguarda la terapia immunomodulante si ritiene attualmente che gli interferoni riducano la possibilità di ottenere o portare a termine gravidanze nelle pazienti con sclerosi multipla (Boskovic 2005) [21], anche se il dato non è sempre confermato (Sandberg-Wollheim 2005; Waubant 2005) [22, 23]. Inoltre, tranne tendenza al basso peso alla nascita [21], non si evidenzia aumento di anomalie neonatali nei feti esposti a terapia immunomodulante durante la gestazione, anche se i dati sono ancora insufficienti [23].

Il glatiramer acetato sembra essere considerato meno rischioso (Coyle 2004) [24].

Al momento, tuttavia, tutti gli immunomodulanti, e, a maggior ragione, l'azatioprina [25] sono controindicati in gravidanza.

Nella programmazione della gravidanza per le pazienti in trattamento, la strategia indicata è di solito la sospensione preventiva degli immunomodulanti.

In questo lavoro, basato su pazienti seguite durante la terapia, vengono valutati gli effetti della sua interruzione programmata sull'ottenimento della gravidanza, e sulle ricadute nei diversi tempi di ricerca, gravidanza e puerperio.

Pazienti e metodi

Sono incluse 18 pazienti tra i 24 e i 36 anni (m 30,7), seguite nel ns centro, in terapia (interferoni=13; azatioprina=3; copolimero=1), che hanno programmato o avuto gravidanze. Variabili in esame erano: la terapia pre-gravidanza;

l'eventuale interruzione programmata pre-gravidanza; l'inizio o meno di una gravidanza; l'interruzione della terapia durante gravidanza; la presenza e il numero di ricadute durante gravidanza o tentativo; un eventuale aborto spontaneo; il parto (spontaneo – cesareo); l'eventuale ripresa della terapia successiva (in puerperio o dopo tentativo); la presenza e il numero di ricadute in puerperio; il numero di ricadute totali; i mesi di interruzione della terapia (pre-gravidanza o tentativo; in gravidanza; in puerperio; totali); L'EDSS iniziale, finale, e la sua differenza; il numero di risonanze magnetiche con segni di attività (carico lesionale e/o lesioni impregnate con mezzo di contrasto); Sono state programmate 21 gravidanze, di cui 17 iniziate e 4 non iniziate. In 12 pazienti la terapia è stata interrotta prima della gravidanza; in 4 la gravidanza è iniziata prima della sospensione; 3 pazienti avevano già la diagnosi, ma non erano ancora in terapia; in una paziente la malattia è esordita in gravidanza, in un'altra nel puerperio. Tutti i dati della casistica sono inseriti in Tab. 1.

I dati grezzi percentuali e i valori dell'EDSS erano di scarsa entità per le valutazioni statistiche condotte con Odds Ratio e test di Kruskal-Wallis; è stata utilizzata regressione multipla per i confronti tra numero di ricadute, e tempi di interruzione della terapia.

Risultati

Le pazienti con terapia interrotta prima della gravidanza, o del tentativo erano 12; si sono iniziate 8 gravidanze; 8 pazienti hanno avuto ricadute in gravidanza o successive, per un totale di 14 ricadute (8 in gravidanza o ricerca, 6 successive); media 1,27; SD 1,1; Una paziente ha avuto un aborto spontaneo. I mesi di interruzione pre-gravidanza o ricerca erano in media 7,7 (1-24; SD 8,5); I mesi di interruzione successivi erano in media 5 (2-10; SD 3,9); In totale la terapia è stata interrotta per una media di 15,6 mesi (3-27 SD 8,5). L'EDSS ha subito un incremento medio di 0,72 (SD 0,87).

GRAVIDANZA IN PAZIENTI TRATTATE PER SCLEROSI MULTIPLA

Tab. 1 Casistica																					
Nome	pr	pa	pv	pv	bs	fa	ad	vmg	sg	sg	cc	mp	mp	cf	ff	ff	rm	vmg	bmr	ba	dva
Età	32	30	29	30	28	29	32	28	32	32	33	29	30	36	37	38	24	34	30	26	26
Note						*		#						#					**		#
Terapia pre-gravidanza	av	nn	b	b	r		r+az	a	r	r	nn	az	b	nn	a	a	r	az		az	cop
Interruzione terapia pre-gravidanza	no		si	no	si		si	si	si	si		si	no		si	si	si	si		si	no
Gravidanza si-no	si	si	no	si	si	si	no	si	si	si	si	no	si	si	si	si	si	no	si	si	si
Interruzione terapia in gravidanza	si			si	si								si								si
Ricadute in gravidanza o tentativi	0	0	1	0	0	1	3		0	0	0	1		0	0	0	0	3	0	0	
Aborto spontaneo	no	no		no	no	no			si	no	no			no	si	no	no		no	no	
Parto (spontaneo-cesareo)	c	s		c	c	s				c	s			s		c	c		s	c	
Ripresa terapia successiva	si	no	no	si	no	no	no		si	si	si	si		no	no	no	no	si	no	no	
Ricadute successive	0	0		0	2	1			0	0	0			0	1	2	0		1	1	
Ricadute totali	0	0	1	0	2	2	3		0	0	0	1		0	1	2	0	3	1	1	
Mesi interruzione pre-gravidanza	0		12	0	1		23	2	0	1		10			1	7	1	24			11
Mesi interruzione gravidanza	6			6	9				2	9					3	9	9				9
Mesi interruzione successivi	2			1	8	7			0	2	1					10	3		8	7	
Mesi interruzione totale	8		12	7	18	7	23		3	12	1	10			4	26	13	24	8	27	
EDSS pre-gravidanza o tentativi	2	1	2	2	1	0	2	0	1,5	1	0	2	2	0	2	2	1	1,5	0	1,5	0
EDSS successivo	1,5	1,5	3	1,5	2,5	2	4	1	2	0	2	2	0	2	3	1	3,5	1	1,5		
EDSS differenza	-0,5	0,5	1	-1	1,5	2	2		-1	1	0	0	0	0	0	1	0	2	1	0	0
Rm inizio		0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			0	0	0	0	0
Rm fine		0	1	1	1	1	1		0	1	0	0		0			0	1	1	0	

Legenda:
* Onset durante la gravidanza.
** Onset nel puerperio.
Gravidanza in atto.

Le risonanze magnetiche con segni di attività erano 5 su 9.

Le pazienti con gravidanza iniziata senza interruzione di terapia: erano 4; altre 3 pazienti non erano ancora in terapia; in una paziente la malattia è esordita in gravidanza; in un'altra

durante il puerperio. In totale le pazienti che non hanno modificato il loro assetto prima della gravidanza erano 9; 9 le gravidanze iniziate; nessuna delle pazienti ha avuto ricadute, tranne le due pazienti con esordio in gravidanza e in puerperio. In totale si sono avute 3 ricadute; media

Tab. 2 Risultati principali (v. testo)		
Interruzione terapia pre-gravidanza	Interrotta	Non interrotta o non iniziata
Numero	12	9
Gravidanze iniziate	8	9
Pazienti con ricadute in gravidanza o successive	8	2
Ricadute totali	14	3
Media - SD ricadute totali	1,27; SD 1,1	0,42, SD 0,78
Aborti spontanei	1	1
Mesi interruzione pre-gravidanza o ricerca	1-24 (m 7,7, SD 8,5)	
Mesi interruzione successivi	2-10 (m=5, SD 3,9)	1-8 (m=3,8; SD 3,4)
Mesi interruzione totale	3-27 (m=15,6; SD 8,5)	1-8 (m=6,2; SD 2,9)
EDSS iniziale	m 1,45 (SD 0,62)	m 0,77 (SD 0,97)
EDSS finale	m 2,31 (SD 0,98)	m 1,18 (SD 0,80)
Differenza EDSS	m 0,72 (SD 0,87)	m 0,27 (SD 0,79)
Risonanze positive / negative inizio	1/9	1/7
Risonanze positive / negative fine	5/4	3/4

0,42, SD 0,78; un aborto spontaneo: I mesi di interruzione successivi erano tra 1 e 8 (m=3,8; SD 3,4); I mesi di interruzione in totale, sempre tra 1 e 8 (m=6,2; SD 2,9). L'EDSS, tendenzialmente più basso anche all'inizio, si è incrementato in media di 0,27 (SD 0,79). Le risonanze magnetiche con segni di attività erano 3 su 7. I risultati sono esposti nella Tab. 2.

I confronti su dati percentuali o su medie, pur suggestivi, non sono statisticamente significativi, principalmente a causa del campione ridotto e della molteplicità delle variabili.

La regressione multipla, invece, (Tab. 3) mostra associazione significativa ($p=0.048$) e pressochè esclusiva (R square=0.986), tra le ricadute totali e i tempi di sospensione della terapia, pre-gravidanza ($p=0.002$), durante gravidanza ($p=0.004$), e totale ($p=0.001$). Anche nel postpartum, l'associazione è sempre significativa ($p=0.001$) e strettissima (R squa-

re=0.913) tra sospensione e ricadute durante il puerperio ($p=0.001$).

Discussione

Molte pazienti con SM, di fronte alla possibilità di avere figli, tendono alla rinuncia, di solito motivata da timore per il futuro della prole, o timore di patologie. Nella vita di queste pazienti, la gravidanza rappresenta spesso una reazione positiva alla malattia; viene di solito programmata nei momenti più favorevoli, e il suo compimento rappresenta un momento importante ed estremamente positivo per il senso di realizzazione esistenziale.

A volte, tuttavia, la ricerca compulsiva di una gravidanza che non inizia può prolungare a dismisura i tempi di interruzione della terapia.

Questo avviene più facilmente quando la terapia viene interrotta allo scopo di cercare la gravi-

Tab. 3 Regressioni multiple (stepwise)

A.	Ricadute totali: R squared 0,986 p=0.048
	Mesi interruzione pre-gravidanza: coeff=-0.379; p=0.002
	Mesi interruzione gravidanza: coeff=-0.373; p=0.004
	Mesi interruzione successivi: ns
	Mesi interruzione totale: coeff= 0.320; p=0.001
B.	Ricadute in puerperio: R squared 0.913; p=0.001
	Mesi interruzione gravidanza: coeff=-0.096; p=0.13
	Mesi interruzione successivi: coeff=0.281; p=0.001

danza, cosa che può condizionare la coppia, creando ansia da prestazione, e, in caso di mancate gravidanze, frustrazione e perseverazione, con prolungamento dei tempi di attesa e di sospensione della terapia, completando un circolo vizioso.

I nostri dati mostrano, nelle donne che hanno interrotto la terapia preventivamente, che in un terzo dei casi la gravidanza non è iniziata; i tempi di interruzione della terapia sono stati più lunghi, è insorto un maggiore numero di ricadute, il peggioramento clinico è stato maggiore anche in termini di differenza dell'EDSS e di numero di risonanze magnetiche con segni di attività. Per quanto non valutabili statisticamente, tutti questi parametri sono orientati nello stesso senso.

Una strettissima e pressoché esclusiva relazione del numero di ricadute con il tempo di interruzione della terapia, è comunque confermata anche statisticamente, sia prima della gravidanza che nel puerperio.

Questo pone il problema di ridurre i tempi di interruzione della terapia, durante la ricerca della gravidanza, ma anche nel postpartum, rispettando per quanto possibile l'allattamento.

Il puerperio rimane comunque il periodo più a rischio di attacchi clinici [6]; tuttavia, l'allattamento non sembra un fattore di rischio per le ricadute [7, 8, 9, 11], anzi sembra proteggere le donne, probabilmente a causa del ritardato ripristino del ciclo mestruale [12].

In questo lavoro non è stata analizzata la durata dell'allattamento al seno, che ci proponiamo di valutare successivamente; tuttavia la correlazione con i tempi è così esclusiva che sembra difficile includere nel modello altre variabili significative.

I dati della letteratura, pur essendo ancora incompleti, non mostrano problemi rilevanti nelle gravidanze esposte alla terapia con immunomodulanti, in particolare interferone [21, 22, 23].

Delle nostre pazienti, quelle che non hanno interrotto la terapia hanno iniziato più gravidanze, con tempi di interruzione della terapia decisamente minori, meno ricadute, minore peggioramento delle condizioni cliniche, e minore attività RM.

Potrebbe essere utile fissare un termine alla sospensione preventiva della terapia, se non, previ ulteriori studi, consentire la terapia immunomodulante durante la ricerca della gravidanza, interrompendola solo dopo il suo inizio, e riprendendola appena possibile dopo il parto, eventualmente valutando la profilassi con IVIG postpartum per consentire un allattamento al seno meno limitato.

Bibliografia

- Poser S, Poser W. Multiple sclerosis and gestation. *Neurology* 1983; 33: 1422-7.
- Runmarker B, Anderson O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain* 1995; 118: 253-61.
- Birk K, Ford C, Smeltzer S, et al. The clinical course of multiple sclerosis during pregnancy and the puerperium. *Arch Neurol* 1990; 47: 738-42.
- Dezza Sadovnick A, Eisen K, Hashimoto SA, et al. Pregnancy and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1994; 51: 1120-4.
- Ruollet E, Verdier-Taillefer M-H, Amarengo P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: a longitudinal study of 125 remittent patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1062-5.
- Confavreux C., Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tournaire P, Moreau T and the Pregnancy in Multiple Sclerosis Group: Rate Of Pregnancy-Related Relapse In Multiple Sclerosis. *New England J. Med.* 1998, 339, 285-291.
- Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tournaire P, Adeleine P, Confavreux C, The Pregnancy In Multiple Sclerosis Group; Pregnancy In Multiple Sclerosis Group. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain.* 2004 Aug; 127(Pt 8): 1912.
- Vukusic S, Confavreux C. Multiple sclerosis and pregnancy. *Rev Neurol (Paris).* 2006 Mar; 162 (3): 299-309.
- Vukusic S, Confavreux C. Pregnancy and multiple sclerosis:

- the children of PRIMs. Clin Neurol Neurosurg. 2006 Mar; 108 (3): 266-70. Epub 2006 Jan 4.
10. Gilmore J, Pennell PB, Stern BJ. Medication use during pregnancy for neurologic conditions. Neurol Clin 1998; 16: 189-206.
 11. Nelson L, Franklin GM, Jones MC and the Multiple Sclerosis Study Group. Risk of multiple sclerosis exacerbation during pregnancy and breast-feeding. JAMA 1988; 259: 3441-3.
 12. Langer-Gould A., Huang S., Leimpeter A.D., Albers K.B., Van Den Eeden S.K., Nelson L.M.: Exclusive Breastfeeding and the Risk of Postpartum Relapses in Women with Multiple Sclerosis. Neurology 2009, 72, March 17, (S 3), S01.006.
 13. van Walderveen MA, Tas MW, Barkhof F, et al. Magnetic resonance evaluation of disease activity during pregnancy in multiple sclerosis. Neurology 1994; 44: 327-9.
 14. Lorenzi AR, Ford HL. Multiple sclerosis and pregnancy. Postgrad Med J. 2002 Aug; 78 (922): 460-4.
 15. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Gilhus NE. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. J Neurol. 2008 May; 255 (5): 623-7. Epub 2008 Feb 19.
 16. Achiron A, Rotstein A, Noy S, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in the prevention of childbirth-associated acute exacerbations in multiple sclerosis: a pilot study. J Neurol 1996; 243: 25-8.
 17. Achiron A, Kishner I, Dolev M, Stern Y, Dulitzky M, Schiff E, Achiron R. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. J Neurol. 2004 Sep; 251(9): 1133-1137.
 18. Achiron A, Miron S. Intravenous immunoglobulin and multiple sclerosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2005 Dec; 29(3): 247-54.
 19. Orvieto R, Achiron A, Rotstein A, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: a 2-year experience. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 82: 191-4.
 20. Haas J. High dose IVIG in the postpartum period for prevention of exacerbations in MS. Multiple Sclerosis 2000; 6(suppl 2): S18-20.
 21. Boskovic R., Wide R., Wolpin J., Bauer D.J., Koren G.: The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy. A longitudinal cohort. Neurology 2005, 65, 807-811.
 22. Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, Giesser B, Lopez-Bresnahan M, Stam-Moraga M, Chang P, Francis GS. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. Neurology. 2005 Sep 27; 65 (6): 802-6. Epub 2005 Aug 10.
 23. Waubant E, Dessa Sadvnik A.: Interferon beta babies. Neurology 2005, 65, 788-789.
 24. Coyle PK, Christie S, Fodor P, Fuchs K, Giesser B, Gutierrez A, Lynn J, Weinstock-Guttman B, Pardo L; Women Neurologists MS Initiative. Multiple sclerosis gender issues: clinical practices of women neurologists. Mult Scler. 2004 Oct; 10 (5): 582-8.
 25. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD003982. DOI: 10.1002 / 14651858. CD003982. pub2.

Indirizzo:

Gerardo Iuliano

piazza P. Paoli, 6 - 84123 Salerno (Italy)

Tel.-fax: 089/225295;

e-mail: geriul@tin.it

SMART (SCLEROSI MULTIPLA: STATO DELL'ARTE), MEDICO E ADERENZA: ANALISI QUALITATIVA E QUANTITATIVA DELLA GESTIONE DELLA TERAPIA. RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO MULTICENTRICO CONDOTTO SUI PAZIENTI CON SCLEROSI MULTIPLA RECIDIVANTE REMITTENTE NEI CENTRI OSPEDALIERI ITALIANI

SMART (Multiple Sclerosis Status of Art), Physician and adherence: qualitative and quantitative analysis of the therapy management. Prospective multicenter observational study on patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in italian public hospitals. Preliminary results

GIANCARLO DI BATTISTA ¹, ANTONIO BERTOLOTTO ², CLAUDIO GASPERINI ³, ANGELO GHEZZI ⁴, DAVIDE MAIMONE ⁵, CLAUDIO SOLARO ⁶ E SMART STUDY GROUP*

1 Azienda Complesso Ospedaliero San Filippo Neri - Roma; 2 Azienda Sanitaria Ospedaliera San Luigi - Orbassano (TO); 3 Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini - Roma; 4 Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate - Gallarate (VA); 5 Azienda Ospedaliera Garibaldi-Nesima - Catania; 6 Ospedale Padre Antero Micone - Genova

** Per i componenti dello SMART Study Group vedi a p. 94.*

RIASSUNTO

Nelle malattie croniche come la sclerosi multipla, l'aderenza alla terapia è fondamentale nel controllo della malattia. Abbiamo analizzato con l'uso di questionari di autovalutazione l'aderenza alla terapia con farmaci modificanti il decorso in soggetti affetti da SM recidivante-remittente. In 34 centri di neurologia ospedalieri, sono stato arruolati 287 pazienti dal Febbraio 2007 al dicembre 2008. L'analisi è stata condotta sui primi 184 questionari di autovalutazione, compilati a 3 mesi dalla visita basale. Emerge dai dati come fondamentale il ruolo del neurologo sia nella condivisione della scelta terapeutica (44.56%), sia come riferimento nell'affrontare la malattia (65.21%); analoghi dati emergono in riferimento al centro ospedaliero (64.12%).

Parole chiave: Sclerosi Multipla, Aderenza alla terapia

SUMMARY

In chronic diseases as multiple sclerosis (MS), therapy adherence is critical in disease control. We analyzed with self-assessment questionnaires therapy adherence to disease modifying drugs in patients with relapsing-remitting MS. In 34 public hospital neurological centers, 287 patients were enrolled from February 2007 to December 2008. The analysis was conducted on the first 184 self-assessment questionnaires, completed by three months from the baseline. The data revealed the fundamental role of the neurologist is in sharing of therapeutic choice (44.56%) or as a reference in dealing with the sickness (65.21%); similar data emerge in relation to hospital (64.12%).

Key words: Multiple Sclerosis, Therapy Adherence

Background e obiettivo

L'aderenza alla terapia nelle patologie croniche quali la sclerosi multipla (SM), è un fattore critico affinché le terapie modificanti il decorso (TMD) possano esercitare la loro efficacia. Lo scopo dello studio è valutare l'aderenza al trattamento con TMD in pazienti con SM-RR e analizzare i fattori che possono influenzarla nell'ambito del sistema sanitario, del centro ospedaliero di riferimento e delle condizioni socio-economiche del paziente.

Materiali e metodi

SMART (Sclerosi Multipla Stato dell'Arte) è uno studio osservazionale prospettico multicentrico, coinvolgente centri ospedalieri distribuiti su tutto il territorio nazionale, autorizzati alla prescrizione e somministrazione di farmaci immunomodulanti nei soggetti con sclerosi multipla.

Criteri di inclusione: pazienti di età superiore ai 18 anni, con diagnosi di SM-RR secondo i criteri di Mc Donald, naïve alla terapia con TMD e/o con inizio al massimo 15 giorni prima dell'inclusione nello studio.

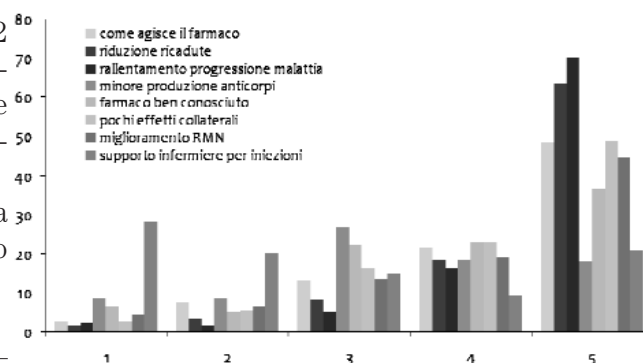
Periodo di osservazione previsto: 12 mesi.

L'aderenza alla terapia è stata valutata mediante la somministrazione di due questionari di autovalutazione: il primo a distanza di 3 mesi dall'inclusione nello studio, volto a valutare la gestione del paziente al momento dell'indicazione terapeutica e la relazione dello stesso con il centro di riferimento (medici, personale infermieristico e altre figure operanti nella struttura); il secondo, somministrato a distanza di 12 mesi dall'inizio della terapia, relativo al trattamento ed alla percezione dei cambiamenti che l'assunzione della terapia porta nella vita quotidiana dei pazienti.

Per tutti i centri partecipanti è stata ottenuta regolare approvazione da parte del Comitato Etico competente.

Viene riconfermato il ruolo centrale dell'infermiere nella preparazione del paziente alla somministrazione e gestione del farmaco (50.38%).

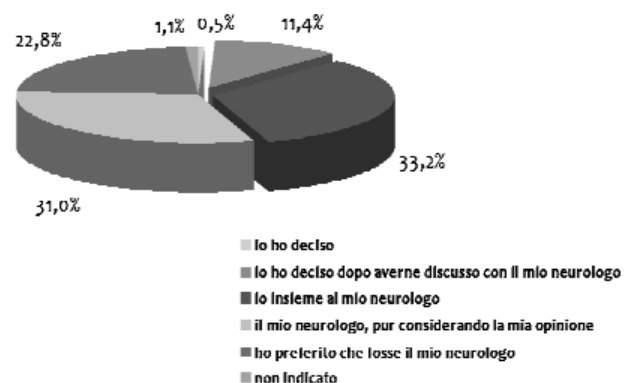
L'efficacia sulle ricadute e sul rallentamento della progressione della malattia è il driver principale della scelta terapeutica rispettivamente nell'82.05% e nell'86.40% (Tab. II).



Risultati

Lo studio, svolto in 34 centri di neurologia ospedalieri, ha arruolato 287 pazienti dal Febbraio 2007 al 31 dicembre 2008. L'analisi è stata condotta sui primi 184 questionari di autovalutazione, compilati a 3 mesi dalla visita basale. Tali dati preliminari potrebbero subire modifiche al momento della presentazione in sede congressuale poiché è in corso l'analisi.

Dalla lettura dei dati, emerge come fondamentale il ruolo del clinico neurologo sia nella condivisione della scelta terapeutica (44.56%), sia come riferimento nell'affrontare la malattia (65.21%); analoghi dati emergono in riferimento al centro ospedaliero (64.12%) (Tab. I).



Dal punto di vista quantitativo il professionista sanitario, che regolarmente viene visto dal paziente, risulta nel 96,2% dei casi il neurologo, il quale dedica al paziente in media un tempo superiore ai 30 minuti per singola visita e, nel 54,9% dei casi, effettua una visita di controllo ogni 3 mesi.

Conclusioni

L'ottima aderenza alla terapia, registrata in questo studio può dipendere, nel breve periodo, dal ruolo di riferimento assunto dal medico neurologo, dall'infermiere e dal centro ospedaliero.

La verifica del livello di aderenza dopo un periodo di osservazione maggiore, permetterà di identificare eventuali altri fattori condizionanti la compliance stessa.

Si ringraziano: LINK Studi (CRO) per il supporto nella rielaborazioni dati; BIOGEN DOMPÈ che ha contribuito alla realizzazione dello SMART; SNO che ha patrocinato e contribuito alla realizzazione dello studio.

SMART Study Group

M. Maddestra (Lanciano [CH]); M. G. Coniglio (Potenza); D. Spitalieri (Avellino); C. Florio, G. Maniscalco (Napoli); L. Sinisi, D. Mansi (Napoli); G. Iuliano (Salerno); W. Neri (Forlì); B. Jandolo, E. Galiè, T. Koudriatseva (Roma); G. Di Battista, E. Ferraro (Roma); C. Gasperini, S. Ruggieri (Roma); C. Solaro (Genova); A. Tartaglione, S. Parodi (La Spezia); E. Agostoni, R. Balgera (Lecco); R. Palumbo (Lodi); M. Guidotti, C. Barrilà (Como); A. Ghezzi, S. Baldini (Gallarate [VA]); P. Previdi, M. Tottola

(Mantova); M. Ragno, G. Cacchiò (Ascoli Piceno); L. Curatola (S. Benedetto del Tronto [AP]); M. Dotta, M. L'Episcopo (Alba [CN]); F. Perla (Cuneo); A. Bertolotto, A. Messina (Orbassano [TO]); L. Sosso, E. Bucciantini (Torino); G. Costantino (Foggia); L. Grimaldi, G. Vitello (Cefalù [PA]); S. Milone (Messina); D. Maimone, F. Matta, M. Bianca (Catania); A. Cappellani (Siracusa); L. Guidi, M. L. Bartolozzi (Empoli [FI]); K. Plewnia, S. Pieri (Grosseto); G. Meucci, C. Fioretti (Livorno); S. Bartolini, A. L. Ancona (Pistoia); M. Falcini (Prato); S. Sabatini (Terni).

Indirizzo:

Giancarlo Di Battista

UOC di Neurologia

Ospedale S. Filippo Neri- Roma

Tel. 0633062295;

email: dibagian@libero.it

APPROCCIO CIRCUMFERENZIALE MULTIDISCIPLINARE A CISTI OSSEA ANEURISMATICA A LOCALIZZAZIONE VERTEBRALE (CASE REPORT)

***MAURO COLANGELO, **MARIO MUTO,
ARCANGELO LAVANGA, *ROCCO CANGIALOSI

**Dipartimento di Neuroscienze, U. O. di Neurochirurgia; **U. O. di Neuroradiologia -
Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "A. Cardarelli"- Napoli*

Premessa

La varietà "solida" della cisti ossea aneurismatica è generalmente considerata una lesione benigna simil-tumorale dell'osso la cui localizzazione vertebrale è considerata rara nelle maggiori casistiche.

Scopo

Il lavoro analizza le caratteristiche cliniche, radiologiche ed anatomo-patologiche di questa rara localizzazione di cisti ossea aneurismatica e ne descrive il trattamento multidisciplinare ritenuto più idoneo.

Materiali e metodi

Un caso di cisti ossea aneurismatica, varietà solida, localizzata a livello di C7, viene analizzato dal punto di vista clinico e radiografico nella sua presentazione iniziale e nel corso del trattamento consistito in un doppio approccio circumferenziale sia neuroradiologico interventistico (embolizzazione e cementificazione) sia neuro-

chirurgico (decompressione della stenosi midollare *ab estrinseco* e stabilizzazione con protesi metallica).

Risultati

Il caso presentato è relativo ad un paziente adolescente dell'età di 14 anni, esordito con sindrome midollare e risultato affetto da cisti ossea aneurismatica localizzata a livello di C7 con invasione totale del soma e degli elementi posteriori. Istologicamente è stata osservata la presenza di tessuto fibroblastico e fibroistiocitario con cellule giganti simil-osteoclastiche e con presenza delle caratteristiche lacune vascolari. La decompressione posteriore ha determinato l'immediata e totale regressione del quadro neurologico presente all'ingresso; l'applicazione di cemento e di strumentazione protesica ha realizzato nel complesso una efficace stabilizzazione.

Conclusioni

La valutazione clinica e neuro-radiologica di tale lesione risulta di fondamentale importanza per impostarne in maniera adeguata la terapia

multi-disciplinare. Di fatto, sulla scorta dello studio angiografico ed RM si è potuto procedere all'embolizzazione endovascolare e percutanea con colla *Glubran 2* che si sono mostrate essenziali per il trattamento chirurgico.

Bibliografia

1. Liu JK, Brockmeyer DL, Aneurysmal bone cyst of the spine: 31 cases and the importance of the surgical approach. *J Pediatr Orthop B.* 1998 Oct; 7(4): 286-92.
2. [J Pediatr Orthop B. 1998] Surgical management of aneurysmal bone cysts of the spine.
3. Perlmutter DH, Campbell S, Rubery PT, Vates EG, Silberstein HJ., Aneurysmal bone cyst: surgical management in the pediatric cervical spine. *Spine.* 2009 Jan; 1.

Indirizzo:

Rocco Cangialosi

A. O. R. N. "Antonio Cardarelli"

Dip. Scienze Neurologiche e riabilitative

via A. Cardarelli, 9 - 80131 Napoli

Tel. 0817472548; fax 0817472535

cell. 3333699107; email: r.cangialosi@tin.it