



**AGGIORNAMENTO OBBLIGATORIO DEI MEDICI DI ASSISTENZA
PRIMARIA
ANNO 2014**

LA MEDICINA DI GENERE – 2a parte Neurologia

A cura di Luciano Giacci

Docenti:

Dott.ssa Laura Bonanni

Dott. Luciano Giacci

Prof.ssa Alessandra Lugaresi

Prof.ssa Astrid Thomas

OBIETTIVI GENERALI DEL CORSO

- Diffondere conoscenze intorno alla medicina di genere e portare tutto il contributo delle conoscenze scientifiche nelle decisioni di organizzazioni, operatori sanitari e pazienti.
- *Percepire la medicina di genere come obiettivo strategico per la sanità pubblica* individuando indicatori di qualità sesso-stratificati per cure migliori a uomini e donne.
- Capire come quanto studiato su di un sesso sia trasferibile a beneficio dell'altro sesso.
- Diffondere studi clinici con dati disaggregati per genere e per fasce di età,
- Fare salute partendo dal genere con programmi di prevenzione e terapeutici a linee guida genere-mirate.
- Inserire il tema medicina di genere nel Piano Socio Sanitario Regionale prevedendo un'attività formativa professionale permanente

OBIETTIVI SPECIFICI

Lavorare nella pratica medica avendo compreso che

- L'essere uomo o donna, condiziona sia l'insorgenza e il decorso delle malattie, che l'aspetto diagnostico, il trattamento, la cura e la riabilitazione
- Gli uomini e le donne, pur essendo soggetti alle medesime patologie presentano sintomi, progressione di malattie e risposta ai trattamenti molto diverse tra loro.
- La 'medicina di genere' non è la 'medicina delle donne' e che il genere non può essere separato dall'età. Se in passato si pensava che fossero le sole patologie dell'apparato riproduttivo/ginecologico a mettere a rischio la salute della donna oggi abbiamo sufficienti evidenze che dimostrano come le differenze uomo/donna vadano oltre le differenze ormonali, e sappiamo che le variazioni ormonali presenti nella donna ci debbano far parlare di "tante donne".
- Probabilmente le differenze riscontrate nelle funzioni cerebrali del genere femminile e maschile sono legate, oltre che alle influenze ormonali, anche a quelle ambientali e 'di ruolo' assegnato dalla società ai due generi.

- L'insorgenza delle tre principali malattie neurodegenerative si colloca in diverse fasce di età, ma il loro esordio può essere diverso nel maschio e nella femmina, provocando notevoli difficoltà di diagnosi precoce.
- Nella depressione, alcuni sintomi identificati quasi esclusivamente al genere femminile stanno emergendo prepotentemente anche in quello maschile.

PRESENTAZIONE

- L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha preso atto delle differenze di genere nel 1998 e già dal 2002 ha chiesto che l'integrazione delle considerazioni di genere nelle politiche sanitarie diventi pratica standard in tutti i suoi programmi.
- Genere come "differenze sociali tra donne e uomini, apprese e modificabili nel corso del tempo, con caratteristiche diverse entro e tra le culture".
- Medicina di genere come strumento di appropriatezza clinica, principio di equità delle cure per i bisogni di salute della donna e dell'uomo.
- Medicina di genere come una nuova dimensione della medicina che studia l'influenza del sesso e del genere sulla fisiologia, la fisiopatologia e la patologia umana.
- Medicina di genere come approccio interdisciplinare tra le diverse aree mediche.

Premessa

Prima di definire la Medicina di Genere, dobbiamo anzitutto differenziare bene due concetti:

SESSO è ciò che è dato dalle caratteristiche biologiche (genetiche, anatomiche, endocrine)

GENERE è un riferimento sociale, di comportamenti, di attività, di attributi che una società considera specifici per gli uomini e per le donne.

Essere biologicamente maschi o femmine non significa essere automaticamente considerati uomini o donne. Bisogna quindi distinguere il *Sesso*, categoria legata alla biologia, dal *genere*, categoria simbolica, prodotto di una costruzione culturale, che porta con sé delle implicazioni sociali.

“Ogni società umana è composta da maschi e da femmine, riconoscibili non solo dalle caratteristiche anatomiche, ma anche da una serie di elementi culturali (abbigliamento, comportamento, ruolo sociale, status) che traducono il sesso, dato naturale, in genere. Infatti gli individui nascono sì sessuati, ma non dotati di genere. Questo si costruisce sulla base di tipologie condivise e accettate.”

Per dirla in modo riassuntivo e forse un po' banale: ***maschi e femmine si nasce, uomini e donne si diventa.***

L'influenza del genere si manifesta anche sulla salute: la salute è un fenomeno prodotto, costruito, interpretato e vissuto socialmente dove il genere gioca un ruolo fondamentale.

Definizione

Dalle tre premesse, che possiamo così riassumere:

1. La Medicina di Genere non è la medicina che studia le malattie che colpiscono prevalentemente le donne rispetto agli uomini;
2. Con il concetto di genere ci si riferisce ad una complessa interazione ed integrazione fra sesso (inteso come differenza biologica e funzionale dell'organismo) ed il comportamento psicologico e culturale dell'individuo che deriva dalla sua formazione etnica, educativa, sociale e religiosa;
3. La salute umana è strettamente correlata a queste due fondamentali costituenti del genere

possiamo definire la Medicina di Genere come

La scienza che studia l'influenza del sesso (accezione biologica) e del genere (accezione sociale) sulla fisiologia, fisiopatologia e clinica di tutte le malattie per giungere a decisioni terapeutiche basate sull'evidenza sia nell'uomo che nella donna.

La medicina di Genere è quindi una scienza multidisciplinare che vuole dedicarsi alla ricerca per:

- Descrivere le differenze anatomo-fisiologiche a livello di tutti gli organi e sistemi nell'uomo e nella donna
- Identificare le differenze nella fisiopatologia delle malattie
- Descrivere le manifestazioni cliniche eventualmente differenti nei due sessi
- Valutare l'efficacia degli interventi diagnostici e terapeutici e delle azioni di prevenzione
- Sviluppare protocolli di ricerca che trasferiscano i risultati degli studi genere-specifici nella pratica clinica

Perché è necessaria la Medicina di Genere?

- Le donne sono da sempre paradossalmente sottostimate negli studi epidemiologici, nelle sperimentazioni farmacologiche, negli studi clinici, negli esami di laboratorio e della diagnostica per immagini
- Di conseguenza le cure mediche rivolte alle donne sono compromesse da un vizio di fondo: i metodi utilizzati nelle sperimentazioni farmacologiche e cliniche e le successive analisi dei dati risentono di una prospettiva maschile che sottovaluta le variabili di genere
- L'Organizzazione Mondiale della Sanità prevede che entro il 2030 il numero delle donne over 50 nel mondo raggiungerà le rispettabile cifre di 1 miliardo e 200 milioni circa. In Italia, su una popolazione di 60 milioni di persone, circa 31 milioni sono donne e, di queste, circa 12 milioni hanno più di 50 anni di età
- Le donne si ammalano di più (ISTAT, 2008)
- L'8,3% delle donne italiane denuncia un cattivo stato di salute contro il 5,3% degli uomini. Il 6% delle donne soffre di disabilità (vista, udito, movimento) contro il 3% degli uomini
- Le malattie per le quali le donne presentano una maggiore prevalenza rispetto agli uomini sono: alcune malattie cardiache (+5%), allergie (+8%), diabete (+9%), ipertensione arteriosa (+30%), calcolosi (+31%), artrosi e artrite (+48%), cataratta (+80%), Malattia di Alzheimer (+100%), cefalea ed emicrania (+123%), depressione ed ansietà (+138%), malattie della tiroide (+500%), osteoporosi (+736%)
- Le donne consumano più farmaci degli uomini e sono anche più soggette degli uomini a reazioni avverse.

Differenze e disuguaglianze di genere

Differenti ruoli e comportamenti tra donne e uomini, in ogni cultura, danno origine a differenze di genere, e questo è ovvio e normale.

Il problema è che a volte norme e valori specifici del genere possono dar luogo a disuguaglianze di genere. Ad esempio in alcune regioni del mondo le donne non hanno la possibilità di accedere alle cure; a volte il "machismo" del maschio lo porta ad usare meno prudenza alla guida dell'automobile e quindi a causare un maggior numero di incidenti stradali (le vittime della

strada sono in maggioranza uomini); in alcune culture è permesso al maschio di avere rapporti con più donne e di non usare il condom, per cui egli diventa il diffusore di malattie sessualmente trasmesse; in alcune culture il fumo è disapprovato per le donne e quasi solo gli uomini muoiono per cancro del polmone.

Per fortuna, questi valori di genere non sono immutabili, ma possono evolvere e sono soggetti a cambiamenti.

Gender mainstreaming

È ciò che vorremmo realmente realizzare con questo corso: *“Il processo che crea la conoscenza e la consapevolezza in tutti i professionisti della salute che ci sono le differenze di genere”*.

Infatti, le disuguaglianze di genere possono peggiorare la salute: alcune malattie sono determinate prevalentemente da differenze biologiche legate al sesso; altre sono il risultato di come le culture sacralizzano i ruoli di genere di uomini e donne con relazioni di potere che accordano privilegi agli uomini, ma che hanno effetti sfavorevoli sulla salute degli uomini e delle donne.

Possiamo sicuramente affermare che sono dovuti a differenze di tipo biologico:

- Donne a maggior rischio di malattie autoimmuni
- Donne a maggior incidenza di fratture di femore
- Donne a maggior rischio di depressione
- Uomini a maggior rischio di mortalità per cancro
- Uomini a maggior rischio di malattie cardiovascolari in età più giovane.

Al contrario, a volte si creano diversità di tipo sociale, come

L'accesso alle cure:

- Donne nel Sud-Est asiatico non riconoscono i sintomi di malattia e non li trattano⁵
- Donne in altri setting dimostrano sintomi largamente più evidenti degli uomini a parità di stato di malattia
- Gli uomini hanno scarsa attitudine alla prevenzione
- Gli uomini ricercano le cure in stadi più avanzati di malattia

L'utilizzo dei servizi sanitari:

- In molte popolazioni le donne devono chiedere al marito il permesso di curarsi perché questo richiede un uso di risorse
- La mancanza di personale femminile è un'altra importante barriera all'utilizzazione dei servizi
- Invece in altre popolazioni le donne sono le maggiori utilizzatrici dei servizi sanitari perché hanno uno stato di salute peggiore, un maggior numero di malattie croniche, una qualità di vita peggiore.

Mi piace a questo punto riportare ciò che Marek Glezerman disse nel 2011 all'indomani della sua nomina a Presidente della Società Internazionale di Medicina di Genere:

A parere di Glezerman la medicina di oggi si trova ad un punto di svolta, simile a quello che visse 150 anni fa quando, avendo capito che un bambino non è un adulto in miniatura e che il sistema/corpo del bambino è completamente differente da quello di un adulto, la medicina ha organizzato la branca della pediatria. Da qualche anno in ottica di genere tutto della medicina viene visto in modo nuovo – egli afferma – e prevede che nel futuro ci saranno due strade diverse, una per la cura dell'uomo, una per la cura della donna con l'attenzione a trovarne differenze e somiglianze in un processo *parallelo*.

LA DEMENZA NELLE DONNE

Crescente attenzione viene attualmente posta sulle differenze tra uomini e donne per ciò che riguarda le cause, le manifestazioni, le risposte ai trattamenti farmacologici e il decorso delle malattie neurologiche (neurologia dimorfica).

La demenza è una delle più comuni malattie dell'invecchiamento, e il suo impatto sulla società è crescente. Rimane poco chiaro se le donne abbiano un rischio maggiore di sviluppare la demenza, la malattia di Alzheimer (AD) in particolare, ad una data età. Molti studi europei hanno suggerito che le donne hanno un tasso di incidenza maggiore di demenza o AD rispetto agli uomini.

Tuttavia gli studi eseguiti in USA non hanno mostrato differenze, o le differenze variavano con l'età. Indipendentemente da questa differenza di rischio tra continenti, tutti gli studi hanno mostrato consistentemente che più donne che uomini hanno l'AD ad una data età, forse perché le donne vivono più a lungo. Tuttavia, la presenza di un più elevato numero di donne affette può non verificarsi per tutti i tipi di demenza, come la demenza vascolare o la demenza a corpi di Lewy.

Per capire i rischi e i meccanismi protettivi per la demenza è importante distinguere tra sesso e genere. L'Institute of Medicine americano ha chiarito la differenza tra sesso e genere nel 2010 in un report: la parola "Sesso " si riferisce alla classificazione di essere viventi come maschio o femmina in relazione ai loro organi riproduttivi e alle funzioni assegnate dal corredo cromosomico, mentre la parola "genere" si riferisce alla auto-rappresentazione di una persona come maschio o femmina o a come quella persona viene considerata da parte delle istituzioni sociali sulla base di quella auto-rappresentazione.

Pertanto, sesso si riferisce alle caratteristiche biologiche di maschi e femmine, come le differenze cromosomiche (ad es. i cromosomi X e Y), ormonali, o riproduttive (ad es. gravidanza o menopausa). Attenzione limitata è stata data ai cromosomi sessuali in relazione all'eziologia delle demenze e dell'AD in particolare.

Tuttavia si sta scoprendo che le donne sono non solo un complesso mosaico di cellule in cui è espresso il cromosoma X paterno o materno, ma questo mosaico varia da organo a organo (ad es.

fegato, retina e cervello) e all'interno di uno stesso organo (ad es. ippocampo vs talamo vs corteccia cerebrale). Di particolare interesse per la funzione cerebrale, il pattern a mosaico, dovuto al fenomeno della Lyonizzazione che porta all'inattivazione di uno dei due cromosomi X, può variare in una scala spaziale da cellule vicine verso il lato sinistro o destro del cervello. Ad esempio, i lati destro e sinistro dell'ippocampo di un cervello murino (e probabilmente del cervello di una donna) possono avere una diversa quantità e pattern di inattivazione del cromosoma X.

La Genetica

Gli studi genetici tradizionali che hanno esaminato l'associazione tra polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) e AD, hanno considerato il sesso come variabile di aggiustamento.

Ad esempio, gli studi caso-controllo sugli SNP individuali, hanno appaiato i casi e i controlli per il sesso per evitare confondimenti. Queste analisi quindi non hanno enfatizzato il ruolo del sesso come un effetto modificante poiché molti studi non avevano una potenza adeguata per separare il campione e analizzare l'associazione in uomini e donne separatamente.

L'ApoE è la variante di suscettibilità per l'AD più forte che si conosca. Vi sono tre isoforme principali della proteina ApoE (ApoE2, ApoE3, e ApoE4) che sono codificate da tre alleli del gene APOE (E2, E3, e E4). I portatori dell'allele E4 hanno un rischio da tre a quattro volte maggiore di sviluppare AD rispetto ai non portatori. I portatori dell'allele E4 hanno anche un'età più precoce di esordio dell'AD. I portatori di due alleli E4 hanno un rischio ancora maggiore rispetto ai portatori di un solo allele E4.

La maggioranza degli studi e una ampia metanalisi pubblicata da Farrer e al. nel 1997, hanno mostrato una incidenza maggiore di AD in portatrici E4 donne rispetto agli uomini. È interessante notare che la differenza tra donne e uomini era maggiore per le portatrici di un solo allele E4 rispetto alle portatrici di due alleli E4. L'effetto dell'allele E4 era ridotto dopo gli 85 anni di età per entrambi uomini e donne. Tra i portatori E4, le donne mostravano una maggior atrofia ippocampale, maggiori modificazioni nella connettività nel default mode, maggior atrofia corticale, e performance di memoria peggiori rispetto agli uomini. Inoltre, un ampio studio

neuropatologico ha mostrato un più alto contenuto di placche amiloidee e grovigli neurofibrillari nei cervelli di donne rispetto agli uomini portatori dell'allele E4.

Infine, uno studio recente ha suggerito che il maggior rischio di AD nelle donne rispetto agli uomini portatori dell'allele APOE E4 potrebbe essere mediato da patologia tau. L'effetto maggiore dell'allele APOE E4 nelle donne rispetto agli uomini offre un eccellente esempio di un fattore completamente biologico (una variante genetica) che interagisce con altri fattori biologici (ad es. ormoni o altri geni presenti sui cromosomi X e Y) o con fattori correlati al genere (ad es. istruzione, attività fisica, comportamenti, attività lavorativa).

Gli Estrogeni

È stato ipotizzato che gli estrogeni prodotti dalle ovaie in una donna prima della menopausa abbiano un importante effetto protettivo sul cervello. L'effetto più forte dell'allele APOE E4 sul rischio di demenza nelle donne potrebbe essere mediato dagli estrogeni. Quindi, è stato ipotizzato che l'apolipoproteina E, codificata dal gene APOE possa essere un fattore critico nell'azione neuroprotettiva degli estrogeni. Vi è crescente evidenza da studi in vivo e in vitro che gli estrogeni possano modulare la proteina APOE e il suo recettore, cioè, la proteina correlata al recettore per le lipoproteine a bassa densità. Gli studi di laboratorio hanno mostrato che: la rigenerazione nervosa è stata severamente rallentata in topi con il gene APOE soppresso rispetto ai controlli. Il trattamento estrogenico dato ai topi ovariectomizzati ha provocato un significativo aumento nei livelli di proteina apoE nel bulbo olfattivo e in altre aree cerebrali. Il trattamento estrogenico ha aumentato i livelli di proteina apoE e la crescita di neuriti in colture di neuroni corticali e del bulbo olfattivo. Infine, il trattamento estrogenico non ha avuto effetti sulla crescita dei neuriti in colture private della proteina apoE o in colture con la proteina apoE4 (prodotto genico anomalo).

In conclusione, questi studi suggeriscono che la proteina apoE sia un intermediario critico degli effetti benefici degli estrogeni sulla protezione e riparazione dei neuroni. L'ipotesi che gli effetti neuroprotettivi degli estrogeni possano essere modificati dal genotipo APOE è supportata anche da alcuni studi epidemiologici sulle donne.

Interazioni ambientali

Un'altra linea di ragionamento per le differenze tra uomini e donne si focalizza sulle possibili interazioni tra il genotipo APOE e il rischio ambientale.

Il genotipo APOE E4 può interagire sinergicamente con il consumo di alcool, il fumo di sigaretta, l'inattività fisica, e l'elevato consumo di grassi saturi nella dieta.

Queste interazioni possono spiegare l'aumentato rischio di demenza e AD in portatori APOE in generale. Queste interazioni possono anche spiegare il diverso effetto del genotipo APOE negli uomini e nelle donne poiché uomini e donne differiscono nell'esposizione al fumo di sigaretta, nel consumo di alcool, nelle preferenze dietetiche, e nell'attività fisica. Rimane poco chiaro se questi fattori comportamentali siano completamente genere-correlati o se siano parzialmente biologicamente-associate (legati al sesso).

È stato anche suggerito che un grado di istruzione più elevato possa ridurre gli effetti negativi dell' APOE E4. Infatti, le donne portatrici dell'allele APOE E4 hanno un rischio ridotto di sviluppare la demenza se ottengono un elevato livello di istruzione precocemente nella vita.

L'ovariectomia e altre chirurgie ginecologiche sono un esempio di fattore ristretti ad un solo sesso a causa di differenze anatomiche.

L'effetto neuroprotettivo degli estrogeni può essere perso nelle donne che sperimentino una menopausa prematura (prima dei 40 anni) o precoce (tra i 40 e i 45 anni) sia essa naturale o farmacologica o chirurgica.

Nel 2007, uno studio di coorte della Mayo Clinic ha mostrato che le donne sottoposte ad ovariectomia bilaterale prima della menopausa sperimentavano un rischio a lungo termine maggiore di declino cognitive o demenza.

Il rischio aumentava in maniera inversamente proporzionale all'età in cui la donna veniva sottoposta all'intervento, non variava a seconda dell'indicazione per l'ovariectomia, ed era eliminato dalla terapia estrogenica iniziata dopo la chirurgia e continuata fino ai 50 anni o più a lungo.

Nella maggior parte delle donne, l'ovariectomia bilaterale veniva eseguita contemporaneamente all'isterectomia. Lo studio della Mayo Clinic suggeriva anche che l'ovariectomia monolaterale, con o senza concomitante isterectomia, era associata con un aumento del rischio di demenza.

In altri studi l'età più precoce al momento della menopausa chirurgica si associava con un declino cognitivo più rapido, specificamente della memoria episodica e semantica. Si associava inoltre con aumento di alterazioni neuropatologiche tipiche dell'AD, in particolare le placche neuritiche. La terapia estrogenica che veniva iniziata entro 5 anni dalla chirurgia e continuata per almeno 10 anni era associata ad un declino più lento nella performance cognitiva globale. Nessuna di queste associazioni veniva osservata nelle donne che avevano raggiunto la menopausa fisiologica.

In definitiva i risultati di tutti gli studi suggeriscono che la ovariectomia bilaterale sia un fattore di rischio per il declino cognitivo e la demenza. E' stato suggerito che l'ovariectomia bilaterale causa un brusco declino nei livelli circolanti degli estrogeni, e che questo declino può provocare una catena di eventi che porta a lesioni degenerative e vascolari del cervello.

Queste lesioni cerebrali possono manifestarsi come declino cognitive o demenza molte decadi dopo l'ovariectomia.

Il ruolo di altri ormoni ovarici (ad es. Il progesterone) e altri meccanismi eziologici (ad es, danno dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaie) rimane incerto.

Allo stesso modo l'effetto dell'isterectomia, o l'effetto della ovariectomia monolaterale rimangono incerti.

Se il meccanismo maggiore che lega l'ovariectomia bilaterale al declino cognitivo e alla demenza è la privazione di estrogeni, dobbiamo postulare che gli estrogeni siano neuroprotettivi nelle donne prima dell'età della menopausa.

Questa ipotesi può apparire in contrasto con i risultati di clinical trials condotti dalla Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) che hanno mostrato un aumento del rischio di declino cognitivo e demenza in donne randomizzate a ricevere estrogeni da soli o estro-progestinici all'età di 65-79 anni. Tuttavia, questi risultati sono solo apparentemente in conflitto poichè si riferiscono a due diversi periodi della vita della donna.

Gli effetti degli estrogeni sul cervello sono diversi in donne più giovani dei 50 anni rispetto a donne di 65–79 anni.

Bibliografia

1. Exploring the biological contributions to human health: does sex matter? Washington, DC: The National Academies Press; 2001.
2. Carter CL, Resnick EM, Mallampalli M, Kalbarczyk A. Sex and gender differences in Alzheimer's disease: recommendations for future research. *J Women's Health* 2012;21:1018–23.
3. Cahill L. A half-truth is a whole lie: on the necessity of investigating sex influences on the brain. *Endocrinology* 2012;153:2541–3.
4. Ober C, Loisel DA, Gilad Y. Sex-specific genetic architecture of human disease. *Nat Rev Genet* 2008;9:911–22.
5. Miller VM. Why are sex and gender important to basic physiology and translational and individualized medicine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;306:H781–8.
6. Nugent BM, Tobet SA, Lara HE, et al. Hormonal programming across the lifespan. *Horm Metab Res* 2012;44:577–86. [9] Ingalhalikar M, Smith A, Parker D, et al. Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:823–8.
7. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2014;10.
8. Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clin Epidemiol* 2014;6:37–48.
9. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:809–15.
10. Mangialasche F, Kivipelto M, Solomon A, Fratiglioni L. Dementia prevention: current epidemiological evidence and future perspective. *Alzheimers Res Ther* 2012;4:6.
11. Solomon A, Kivipelto M, Soininen H. Prevention of Alzheimer's disease: moving backward through the lifespan. *J Alzheimers Dis* 2013;33(Suppl. 1):S465–9.
12. Wise AL, Gyi L, Manolio TA. eXclusion: toward integrating the X chromosome in genome-wide association analyses. *Am J Hum Genet* 2013;92:643–7

13. Wu H, Luo J, Yu H, et al. Cellular resolution maps of X chromosome inactivation: implications for neural development, function, and disease. *Neuron* 2014;81:103–19.
14. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 1997;278:1349–56.
15. Jorm AF, Mather KA, Butterworth P, Anstey KJ, Christensen H, Easteal S. APOE genotype and cognitive functioning in a large age-stratified population sample. *Neuropsychology* 2007;21:1–8.
16. Liu Y, Paajanen T, Westman E, et al. Effect of APOE epsilon4 allele on cortical thicknesses and volumes: the AddNeuroMed study. *J Alzheimers Dis* 2010;21:947–66.
17. Damoiseaux JS, Seeley WW, Zhou J, et al. Gender modulates the APOE epsilon4 effect in healthy older adults: convergent evidence from functional brain connectivity and spinal fluid tau levels. *J Neurosci* 2012;32:8254–62.
18. Fleisher A, Grundman M, Jack Jr CR, et al. Sex, apolipoprotein E epsilon 4 status, and hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2005;62:953–7.
19. Altmann A, Tian L, Henderson VW, Greicius MD. Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2014;75:563–73.
20. Rocca WA, Henderson VW. Is there a link between gynecologic surgeries and Alzheimer disease. *Neurology* 2014;82:196–7.
21. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update. *Mol Cell Endocrinol* 2014;389:7–12.
22. Cheng X, McAsey ME, Li M, et al. Estradiol replacement increases the low-density lipoprotein receptor related protein (LRP) in the mouse brain. *Neurosci Lett* 2007;417:50–4.
23. Stone DJ, Rozovsky I, Morgan TE, Anderson CP, Finch CE. Increased synaptic sprouting in response to estrogen via an apolipoprotein E-dependent mechanism: implications for Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1998;18:3180–5.
24. Horsburgh K, Macrae IM, Carswell H. Estrogen is neuroprotective via an apolipoprotein E-dependent mechanism in a mouse model of global ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:1189–95.

25. Nathan BP, Barsukova AG, Shen F, McAsey M, Struble RG. Estrogen facilitates neurite extension via apolipoprotein E in cultured adult mouse cortical neurons. *Endocrinology* 2004;145:3065–73.
26. Mattila KM, Axelman K, Rinne JO, et al. Interaction between estrogen receptor 1 and the epsilon4 allele of apolipoprotein E increases the risk of familial Alzheimer's disease in women. *Neurosci Lett* 2000;282:45–8.
27. Yaffe K, Haan M, Byers A, Tangen C, Kuller L. Estrogen use, APOE, and cognitive decline: evidence of gene-environment interaction. *Neurology* 2000;54:1949–54.
28. Burkhardt MS, Foster JK, Laws SM, et al. Oestrogen replacement therapy may improve memory functioning in the absence of APOE epsilon4. *J Alzheimers Dis* 2004;6:221–8.
29. Bove R, Secor E, Chibnik LB, et al. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology* 2014;82:222–9.
30. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651–62
31. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947–58. [65] Miller VM, Garovic VD, Kantarci K, et al. Sex-specific risk of cardiovascular disease and cognitive decline: pregnancy and menopause. *Biol Sex Differ* 2013;4:6.

LINK UTILI:

www.alz.org

EPIDEMIOLOGIA E PREVALENZA DI GENERE NEI DISTURBI DEL MOVIMENTO

A) Epidemiologia

La Malattia di Parkinson (MP) occupa il secondo posto tra le malattie neurodegenerative più frequenti le cui cause sono ancora sconosciute. Le mutazioni genetiche implicate nello sviluppo della malattia sono solo una minima parte (Park1-Park 16, Syn, Pla2G6, GBA ecc.)

Per la ricerca sulla epidemiologia, prevalenza e incidenza è importante l'accuratezza della diagnosi. Infatti solo l'80% dei casi clinicamente diagnosticati come probabile MP riceve anche una conferma autoptica. Questo perché il tempo che trascorre dalla diagnosi iniziale fino alla morte del paziente può essere molto lungo e quindi molto spesso si osserva una riformulazione o precisazione della diagnosi da quella iniziale di Malattia di Parkinson a parkinsonismo atipico .

Prevalenza: si presume che la prevalenza sia lo 0.3% nella popolazione in generale e l'1% negli over 60 anni. Si devono considerare fattori culturali, di esposizione indiscriminata a sostanze tossiche o distribuzione di geni suscettibili. Sicuramente la MP è meno frequente nelle popolazioni di origine africana o asiatica.

Incidenza: è di 8-18 casi annui, con una maggior incidenza attorno ai 50-60 anni. Questi dati sono stati rilevati a livello Europeo mediante 39 studi epidemiologici condotti in Austria, Repubblica Ceca, Francia, Germania, Italia, Olanda, Portogallo, Spagna, Svezia, UK. Le variazioni emerse nei vari Paesi sono dipendenti soprattutto da differenti metodi nella raccolta dati, da differenti criteri di diagnostici, dall'età della popolazione in osservazione, da fattori genetici e ambientali. Per l'Italia sono stati messi a confronto 10 studi che hanno mostrato una prevalenza tra 190-70/100 000 abitanti, con una media di 157.7/100.000, e un incidenza annuale di 10-5.9/100.000 abitanti.

Fattori di rischio non genetici: Sono stati studiati soprattutto i fattori ambientali, ma la raccolta di tali dati è spesso insufficiente, perché retrospettivi e poco accurati. Siccome la durata della fase preclinica non è nota (~ 20 anni) il contatto con "fattori ambientali" è difficile da stabilire. Alcuni agenti imputati sono:

1. pesticidi, erbicidi e metalli pesanti,
2. abuso di caffè ed alcol,
3. fattori nutrizionali: antiossidanti grassi e acidi grassi, metabolismo della omcisteina,
4. infiammazioni
5. suscettibilità genetica

Prognosi: il lungo decorso della malattia dallo stato preclinico alla diagnosi e all'inclusione di pazienti in uno studio prospettico porta ad una sovrastima della mortalità, inoltre 25-40 % dei pazienti rischia di sviluppare una demenza, questo rischio è di 1.7-5.9 volte maggiore paragonato con la popolazione generale.

B) Differenza di genere nella Malattia di Parkinson (MP)

L'incidenza della MP è più elevata nei maschi (1.5-2 volte più alto) però le donne affette di PM presentano maggiore disabilità e ridotta qualità della vita. L'insorgenza della MP nelle donne è posticipato di circa 2.2 anni (1-4 anni). Infatti l'età media di insorgenza nelle donne è 53,4 anni e negli uomini è 55,6 anni. Non ci sono differenze di genere nella risposta alla terapia dopaminergica sostitutiva (L-dopa, dopaminoagonista) nei primi anni di malattia.

I gangli della base nell'uomo presentano un dimorfismo legato al sesso soprattutto nel sistema dopaminergico: il suo malfunzionamento non è solo importante nello sviluppo della MP ma anche nelle choree (C. di Huntington, C. di Sydenham) e nella Sindrome di Tourette. La valutazione tramite FP-CIT Spect mostra un maggiore potenziale di captazione del tracciante nelle donne (+16%) però il declino di 3.1% annuo è uguale in ambedue i sessi. Questo dato potrebbe essere collegato allo status estrogenico nelle donne nella fase preclinica della malattia.

In pazienti maschi con MP su base genetica con la mutazione del Park 1, 6, o 7 mostrano un regolazione in basso, suggerendo un maggiore rischio nello sviluppo della malattia.

Molta attenzione è stata posta sui cromosomi sessuali X e Y che potrebbero influenzare le differenze di genere. Infatti, la ricerca si è focalizzata sulla regione SRY del cromosoma Y. SRY codifica i fattori di trascrizione responsabili della differenziazione delle gonadi e di conseguenza della produzione degli ormoni sessuali. In conclusione, si ipotizza che le alterazioni

cromosomiche, ormonali e altri fattori ancora sconosciuti, porterebbero ad un dimorfismo dei gangli della base con conseguenti meccanismi patogenetici distinti per i due sessi che vengono evidenziati a livello clinico.

I due sessi si differenziano anche per i primi sintomi all'insorgenza della MP: il 67% delle donne ha un tremore a riposo contro il 48% degli uomini, indifferentemente dall'età d'insorgenza. Il punteggio non mostra delle grosse differenze tra i due sessi durante i vari stadi della malattia. La risposta alla terapia dopaminergica sembra essere diversa tra i sessi, la biodisponibilità della L-dopa è maggiore nelle donne.

"Status estrogenico" (menarca, pre-menopausa, menopausa, post-menopausa)

Numerose ricerche si sono focalizzate sull'effetto degli estrogeni (17β -estradiolo-E2) sulla neurotrasmissione, per il loro effetto protettivo sulla progressione della malattia e sul ridotto rischio di sviluppare la MP. Anche se le ricerche di base sugli animali hanno mostrato che gli estrogeni hanno capacità di proteggere i neuroni da effetti neurotossici, questi dati non hanno avuto conferma nei pazienti affetti da MP.

Sono emersi dati controversi negli studi che osservavano donne affette da MP in menopausa e in terapia sostitutiva con estrogeni. Lo studio POETRY ha mostrato che il punteggio della UPDRS è minore nelle donne in terapia sostitutiva con estrogeni (ERT), da cui l'ipotesi che la somministrazione di estrogeni potrebbe migliorare i sintomi della MP, con la possibilità di ridurre i dosaggi della terapia. Ovviamente l'effetto degli estrogeni sulla dopamina sono legati alla loro presenza che è sempre fluttuante secondo le varie fasi del ciclo mestruale, perciò sarà necessario effettuare studi su quando somministrarli (pre-menopausa?), sul dosaggio (diverso nelle varie fasi del ciclo?), sulla durata della terapia (continua o solo con un dosaggio "acuto", cioè al bisogno?). Uno studio dell'università di New York non ha dimostrato alcuna differenza tra due gruppi di donne affette da MP, uno in terapia sostitutiva estrogenica e un gruppo con placebo. Per quanto riguarda la gravità dei sintomi invece sono emersi dati interessanti sul minor rischio di demenza nelle donne in terapia estrogenica sostitutiva.

In conclusione sembra che la ERT possa avere un effetto benefico nelle donna con MP anche se non è molto significativo: i preparati di estrogeni devono essere ottimizzati per usufruire appieno del loro effetto neuro protettivo sui sintomi motori, sui sintomi depressivi e sul rischio di deficit cognitivo. Inoltre è bene sottolineare che l'effetto "neuro protettivo estrogenico" rimane anche dopo la menopausa, il che potrebbe suggerire che gli estrogeni sono solo una parte del puzzle che potrebbe spiegare la differenza di genere nella MP.

Fertilità e gravidanza in corso di Malattia di Parkinson

Da una review della letteratura dal 1952 ad oggi emerge che sono state descritte circa 40 gravidanze in donne affette da Malattia di Parkinson Idiopatico (MPI) di cui 17 descritte in una raccolta del 1989 e le restante presentate come case report.

Solo il 5% della popolazione affetta da MPI sono donne in età fertile e di conseguenza l'esperienza clinica è limitata. Molte domande sulla terapia antiparkinsoniana, la possibile teratogenicità e se una gravidanza può portare ad un peggioramento irreversibile della malattia sono ancora aperte. Varie terapie con L-dopa/cabidopa o L-dopa/benserazide in associazione con dopaminoagonista o selegelina o amantadina, oppure dopaminoagonista in monoterapia sono state descritte nei vari case report e da queste osservazioni è emerso che la terapia con L-Dopa sembra essere oltre alla più sperimentata anche la meno dannosa per il feto, mentre sono state descritte eventi avversi in corso di terapia con amantadina e selegelina. Un ulteriore dato che viene riportato in letteratura è che il 46% delle donne incinte hanno un peggioramento della sintomatologia parkinsoniana in alcuni casi transitoria durante la gravidanza o post-partum ed in alcuni casi senza alcun recupero nei mesi successivi al parto, condizione clinica che porta ad un aumento della terapia dopaminomimetica in atto. Però il 54% delle donne non riportano alcun peggioramento della sintomatologia parkinsoniana e anzi il 2% dei casi riporta un miglioramento della sintomatologia.

Queste osservazioni cliniche così controverse vanno di pari passo con il discusso ruolo degli "estrogeni" nella malattia di Parkinson, che da un lato dovrebbero migliorare i sintomi parkinsoniani per le interazioni con i catechol-O-methyltransferasi aumentando la disponibilità della dopamina, ma dall'altro lato c'è una interazione del metabolita dell'estrogeno,

catecholestrogeno, che interagisce con gli enzimi delle catechol-O-methyltransferasi. Sono stati descritti casi di sindrome neurolettica maligna in corrispondenza al periodo premenstruale, secondo gli autori causati da una interazione tra ormoni sessuali e sistema dopaminergico.

Un'ulteriore evidenza clinica sembra essere legata ai livelli degli ormoni sessuali durante il ciclo mestruale. Quinn e Marsden descrivono nel 1986 per la prima volta la presenza di fluttuazioni motorie legate al ciclo mestruale: le 11 pazienti descritte erano in pre-menopausa. In seguito una ricerca simile è stata riproposta dal gruppo di Goetz, che ha evidenziato come non ci sia una correlazione diretta tra fluttuazioni motorie legate al ciclo e i livelli degli ormoni sessuali (durata dello studio 5 settimane, 10 pazienti). Le fluttuazioni motorie non sono da confondere con la Sindrome Premestruale (PMS) che si presenta in modo completamente diverso; i sintomi più comuni descritti nelle metaanalisi su 350 studi sono irritabilità, mal di testa o emicrania, depressione, facilità al pianto, tensione, ansietà, ritenzione di liquidi, cambiamenti/labilità dell'umore, dolore lombare, aumento del peso, gonfiore addominale, distrazione, golosità, aumento dell'appetito, etc.

Riportiamo i cambiamenti della UPDRS parte motoria in 13 pazienti in età fertile (32-57 anni), circa il 2% della popolazione affetta da Malattia di Parkinson Idiopatica (MPI), che viene regolarmente seguita nel centro per i disturbi del movimento della Clinica Neurologica dell'Università di Chieti.

Le pazienti vengono divise in due gruppi:

Gruppo 1: 9 pazienti con un esordio precoce della malattia < 40 anni,

Gruppo 2: 4 pazienti ad insorgenza > 45 anni.

Nessuno del gruppo 1 soffre di PMS neanche antecedente alla diagnosi di MPI mentre nel gruppo 2 due pazienti hanno evidenti sintomi di PMS. Sette pazienti del gruppo 1 ed una paziente del gruppo 2 presentano un peggioramento della sintomatologia parkinsoniana nella seconda metà del ciclo mestruale, un peggioramento che aumenta progressivamente, e che si risolve con il primo giorno delle mestruazioni.

Questa fluttuazione motoria valutata con la UPDRS parte III, per la durata di 4 mesi per avere la valutazione di 3 cicli completi, mostra un aumento significativo di 15.6 ± 2.5 punti ($p < 0.001$) per i

pazienti fluttuanti paragonato ad una variazione non significativa di 2.0 ± 0.4 punti nei pazienti non fluttuanti. *Questa osservazione conferma la presenza di fluttuazioni motorie durante il ciclo mestruale, e si potrebbe ipotizzare una refrattarietà temporanea, da interazione con il cambiamento del livello degli estrogeni, alla terapia in corso.*

Una strategia terapeutica è l'aumento in estemporaneo durante la seconda metà del ciclo del dosaggio della terapia in atto.

Descrizione di 2 pazienti affetti da MP :

Paziente CA, 40 anni, durata della malattia 8 anni, casalinga, 3 gravidanze antecedente alla malattia. La paziente è stata trattata fino ad un anno fa con dopaminoagonista in monoterapia, successivamente è stato introdotto un secondo dopaminoagonista a lunga emivita per l'insorgenza del fenomeno di end-off-dose. La paziente viene regolarmente seguita nell'ambulatorio della Clinica e circa 2 mesi fa si presenta con un peggioramento della sintomatologia parkinsoniana in modo quasi acuto, in concomitanza con un ritardo di circa 5 giorni del ciclo mestruale, il test per la gravidanza è positivo. La paziente decide di portare la gravidanza a termine e quindi viene cambiata la terapia in atto: il dopaminoagonista a lunga emivita viene sospeso e viene introdotto L-Dopa/carbidopa 300mg, attualmente la sintomatologia è migliorata ma non è tornata ai livelli antecedenti la gravidanza.

Paziente DA, 42 anni, durata malattia 2 anni, commercialista, a 39 anni all'apice della sua carriera professionale decide che è tempo di avere un figlio, nel stesso tempo presenta i primi sintomi parkinsoniani (rigidità e bradicinesia prevalentemente a sn). All'età di 40 anni viene fatta la diagnosi di MPI. Per il desiderio di avere un figlio viene deciso in accordo con la paziente di posticipare la terapia dopaminomimetica. Vari tentativi falliti, i coniugi si rivolgono ad un ginecologo specialista per la fecondazione assistita. La paziente, dopo aver risolto alcuni problemi di competenza ginecologica (cisti ovarica, irregolarità del ciclo mestruale ecc), è stata sottoposta ad un primo impianto di tre embrioni, con esito negativo. Attualmente è in attesa di un secondo impianto. Il ginecologo ha assicurato che è molto probabile che il primo tentativo sia fallito a causa dell'età e della situazione ginecologica antecedente alla prima inseminazione.

ALTRI DISTURBI DEL MOVIMENTO:

Corea di Huntington è una malattia neurodegenerativa causata dalla espansione della tripletta CAG sul cromosoma 4. La malattia è caratterizzata da corea, tremore, distonia disturbi neuropsichiatrici e deficit cognitivi. La malattia è causata da una mutazione autosomica dominante in una delle due copie (alleli) di un gene chiamato huntingtina, con una penetranza che è uguale tra gli individui senza prevalenza di sesso.

Gli studi su donne affette da Corea di Huntington hanno mostrato dei risultati controversi: alcuni confermano che gli estrogeni avrebbero un ruolo protettivo, altri riportano invece un fenotipo più grave ed una progressione della malattia più veloce nelle donne.

Malattia di Sydenham e corea gravidica: considerato l'effetto protettivo degli estrogeni è facile da intuire che uno stato iperdopaminergico, in seguito ad esposizione ad estrogeni, può portare a movimenti ipercinetici.

Tics e Sindrome di Tourette (TS): la presentazione tra maschi e femmine è 4:1, nonostante si pensa che una trasmissione sia autosomica dominante. Sembra che gli steroidi sessuali influenzino la severità "ticetosa" sia nei maschi che nelle femmine, infatti si notano cambiamenti nella fase estrogenica del ciclo mestruale e steroidi anabolizzanti peggiorano i tic nei maschi. In studi recenti emerge il ruolo importante degli steroidi neuronali nello sviluppo della TS. Infatti l'introduzione di un inibitore della 5 α -reduttasi (ad esempio finasteride) esercita un effetto anti dopaminergico, che sembra essere mediato dai recettori D1 (recettori maggiormente implicati nella TS).

In conclusione, è molto difficile aver di dati completi sulla popolazione femminile: spesso gli studi sono retrospettivi o le donne sono escluse dai protocolli di studi farmacologici perché ancora fertili, perché in terapia anticoncezionale non permesso per lo studio, perché in menopausa chirurgica per pregresso tumore di utero/ovaio, e i dati sulla ERT hanno l'handicap di avere una numerosità campionaria molto bassa.

Bibliografia

- Gillies GE, Pienaar IS, Vohra S, Qamhawi Z. Sex differences in Parkinson's disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014 Aug;35(3):370-84.
- Gillies GE, Virdee K, McArthur S, Dalley JW. Sex-dependent diversity in ventral tegmental dopaminergic neurons and developmental programming: A molecular, cellular and behavioral analysis. *Neuroscience.* 2014 Jun 2;282C:69-85.
- Globe LI. Parkinson's Disease and Pregnancy. *Neurology* 1987;37:1245-1249
- Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJ, Leenders KL, Eshuis S, Booij J, Dluzen DE, Horstink MW. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Aug;78(8):819-24
- Hagell P, Odin P, Vinge E. Pregnancy in Parkinson's Disease: a review of literature and a case report. *Mov Disord* 1998;13:34-38
- Heller J, Dogan I, Schulz JB, Reetz K. Evidence for gender differences in cognition, emotion and quality of life in Parkinson's disease? *Aging Dis.* 2013 Oct 22;5(1):63-75.
- Kompliti K. Estrogen and Parkinson's Disease. *Frontiers in Bioscience* 2003;8:391-400.
- Lubomski M, Louise Rushworth R, Lee W, Bertram KL, Williams DR. Sex differences in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2014 Sep;21(9):1503-6
- Martinez-Martin P, Falup Pecurariu C, Odin P, van Hilten JJ, Antonini A, Rojo-Abuin JM, Borges V, renkwald C, Aarsland D, Brooks DJ, Ray Chaudhuri K. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2012 Aug;259(8):1639-47.
- Palacios N, Gao X, McCullough ML, Schwarzschild MA, Shah R, Gapstur S, Ascherio A. Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women. *Mov Disord.* 2012 Sep 1;27(10):1276-82.
- Picillo M, Erro R, Amboni M, Longo K, Vitale C, Moccia M, Pierro A, Scannapieco S, Santangelo G, Spina E, Orefice G, Barone P, Pellecchia MT. Gender differences in non-motor symptoms in early Parkinson's disease: A 2-years follow-up study on previously untreated patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Aug;20(8):850-4.
- Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014 Jun 28. doi: 10.1002/mds.25945.

- Quinn NP and Marsden CD. Menstrual-related fluctuations in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 1986;1:85-87
- Shulman LM, Minagar A, Weiner WJ. The effect of pregnancy in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2000;15:132-135
- Shulman LM. Gender differences in Parkinson's disease. *Gend Med*. 2007 Mar;4(1):8-18.
- Smith KM, Dahodwala N. Sex differences in Parkinson's disease and other movement disorders. *Exp Neurol*. 2014 Sep;259C:44-56.
- von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005 Aug;15(4):473-90.

MEDICINA DI GENERE E SCLEROSI MULTIPLA

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia infiammatoria cronica del Sistema Nervoso Centrale (SNC) a verosimile genesi autoimmune, caratterizzata da demielinizzazione su base infiammatoria e da degenerazione assonale. Il danno assonale, un tempo misconosciuto, in realtà è presente nelle lesioni demielinizzanti sin dalle fasi iniziali di malattia ed è correlato con la perdita di funzione.

La SM è una delle malattie più gravi del sistema nervoso centrale del giovane adulto; è cronica, invalidante e imprevedibile e può manifestarsi in persone di qualsiasi età e condizione, ma si manifesta prevalentemente in età giovanile: in circa i due terzi dei casi l'esordio avviene tra i 20 e i 40 anni, e in molti dei rimanenti la malattia inizia prima dei 20 anni. La curva d'incidenza per classi di età mostra infatti un'impennata in età post-adolescenziale, fino ad un picco intorno ai 30 anni; inizia lentamente a scendere dopo la terza decade, per poi crollare rapidamente dopo i 50 anni.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) l'ha inserita tra le patologie neurologiche socialmente più gravose, con costi sociali superiori a quelli sostenuti per altre patologie come l'Ictus cerebri e la demenza a tipo Alzheimer.

Epidemiologia

L'incidenza della malattia, secondo dati recenti, ha fatto registrare un aumento del 9,5% in 5 anni. Questo potrebbe in parte dipendere dalle migliorate capacità diagnostiche e dalla revisione dei criteri di diagnosi. Ogni anno si registrano nel nostro Paese circa 2.000 nuovi casi e ad essere più colpite sono le donne in un rapporto di 3.2 a 1.

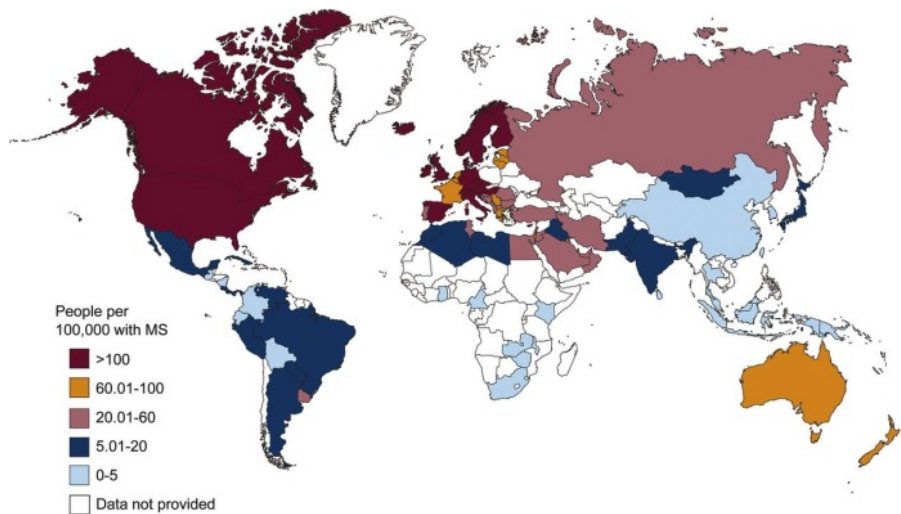
Nel mondo si contano circa 2,5-3 milioni di persone con SM, di cui 600.000 in Europa e circa 72.000 in Italia.

La distribuzione della malattia non è uniforme: è più diffusa nelle zone lontane dall'Equatore a clima temperato, in particolare Nord Europa, Stati Uniti, Nuova Zelanda e Australia del Sud. La

prevalenza della malattia al contrario sembra avere una progressiva riduzione con l'avvicinarsi all'Equatore.

In realtà è dibattuto se non si tratti di un possibile pseudo-gradiente che rifletterebbe la distribuzione geografica di scandinavi e anglosassoni, ovvero le popolazioni più colpite dalla patologia o dell'effetto dell'esposizione ai raggi UV e dei livelli di Vit D. In Europa i valori di prevalenza più alti si riscontrano in Svezia (189 casi/100000 ab), mentre il Paese con la prevalenza più bassa è l'Albania (22 casi/100000 ab); alcune stime potrebbero essere falsate dalla diversa accuratezza dei dati epidemiologici. In Sud America il rischio medio per la SM è di 18/100000 ab, mentre l'Ecuador è un paese a basso rischio con 3.2 casi/100000; in Italia la regione più colpita è la Sardegna che, a seconda degli studi, si attesta tra 144 e 189 casi/100000 ab. (Multiple Sclerosis Federation, Atlas of MS, 2013)

Figure Global prevalence of multiple sclerosis (MS) in 2013© www.atlasofms.org, MSIF 2013.



Browne P et al. *Neurology* 2014;83:1022-1024

© 2014 American Academy of Neurology



Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi della malattia non è stata ancora completamente chiarita, ma si sa che, come altre patologie autoimmuni, è multifattoriale. Molto probabilmente, la sclerosi multipla è causata da una combinazione di fattori genetici, ambientali e infettivi. Studi epidemiologici hanno fornito indicazioni sulle possibili cause. Le teorie cercano di conciliare i dati noti in spiegazioni plausibili, ma nessuna di queste si è rivelata definitiva

Fin dalle prime descrizioni della SM si è sospettato che fattori infettivi potessero essere all'origine della malattia (Charcot, 1868). Altri fattori ambientali come il tipo di alimentazione, il lavoro svolto e l'ambiente sociale dei soggetti affetti da SM sono stati indagati, ma non sembrano influenzare la comparsa della malattia. L'osservazione clinica che spesso infezioni virali banali specialmente delle vie aeree superiori si accompagnano a ricadute di malattia ha fatto pensare che uno o più agenti virali possano avere un ruolo nella patogenesi della malattia.

Numerosi agenti sono stati indagati sulla scorta di questa osservazione. Inizialmente si è ritenuto responsabile il virus del morbillo, poi quelli di molte altre malattie infettive dell'età infantile, successivamente i retrovirus appartenenti alla famiglia degli HTLV, ma specialmente gli Herpes virus, poiché provvisti di uno spiccato tropismo verso il SNC.

Recentemente soprattutto il virus EBV (responsabile della mononucleosi infettiva) è stato associato costantemente alla presenza di malattia, ma la natura complessa e multifattoriale della SM suggerisce prudenza nell'interpretare questi risultati. Infatti, nonostante la determinazione di un tasso di anticorpi contro i più comuni virus più elevato nel siero e nel liquor dei pazienti con SM che nei soggetti sani, e la presenza di materiale genomico di alcuni agenti infettivi negli stessi materiali biologici, nessun virus o altro agente infettivo è stato ad oggi individuato con sicurezza quale agente eziologico della malattia.

Numerosi studi provano che al rischio di contrarre la SM contribuiscono fattori genetici. Le prime ipotesi sulla componente genetica della SM nacquero dagli studi sulla distribuzione geografica della SM, i quali mostrarono che la malattia prevale nettamente nelle popolazioni di razza bianca. Questo non significa che la SM sia una malattia genetica propriamente detta. Si tratta piuttosto di una patologia multifattoriale, e pertanto si parla di «rischio genetico». Il contributo dei geni alla

malattia è parziale (intorno al 20%), capace solo di determinare un aumento della probabilità di manifestare la malattia. I dati sui gemelli omozigoti, che presentano concordanza di malattia del 20-30% confermano il ruolo preminente dei fattori ambientali.

Attualmente l'ipotesi più accreditata è che non vi sia un virus specifico in grado di causare la SM, ma che diversi agenti infettivi, in particolari circostanze, possano dare inizio a quella cascata di eventi immunologici che in soggetti geneticamente predisposti slatentizzano la malattia.

Manifestazione Clinica

Dal punto di vista clinico la SM è definita tale per la presenza di episodi ripetuti e con “disseminazione” nello spazio delle aree di demielinizzazione. L'esordio avviene con sintomi/segni neurologici variabili e variabile risulta anche la disabilità nel medio e lungo termine. Nella gran parte dei casi, comunque, si manifesta una tendenza alla progressione nel tempo del grado di disabilità. In alcuni pazienti dopo la prima manifestazione clinica (sindrome clinicamente isolata, CIS) la malattia può restare silente per anni o avere un decorso “benigno” (senza accumulo di disabilità) nonostante le ricadute e comportare solo minime limitazioni funzionali.

Tra i più frequenti sintomi all'esordio ci sono i disturbi motori, della sensibilità, della coordinazione, tremori, deficit nell'equilibrio, visivi, sfinterici ed altri ancora. Questi sintomi possono presentarsi singolarmente o associarsi tra loro, senza seguire delle regole fisse. Hanno durata variabile: da alcuni giorni a settimane, e in generale regrediscono o scompaiono, parzialmente o totalmente, altre volte, invece, raggiunta la fase di massima espressione, si stabilizzano nel tempo.

La fatica si manifesta spesso all'esordio della malattia ed è presente nell'85% delle persone con SM.

La fatica può influenzare negativamente la qualità di vita della persona colpita dalla malattia, a maggior ragione se si tratta di una donna in quanto può rendere particolarmente difficile, ad esempio, la gestione della casa, lo svolgimento delle attività domestiche e l'accudimento della famiglia. Altri sintomi che frequentemente possono influire negativamente sulla qualità di vita del 70% delle persone con SM sono quelli urinari e della sfera sessuale. Nel caso dei disturbi

urinari la loro corretta gestione risulta in molti casi estremamente importante in quanto spesso consente, attraverso tecniche "semplici", di gestire problemi quali l'incontinenza, permettendo un'attività lavorativa, una vita familiare e sociale "normale". Anche i disturbi cognitivi, un tempo misconosciuti, colpiscono fino al 70 % delle persone affette da SM (Patti, 2009) e sono frequenti anche nelle primissime fasi della malattia, con un effetto decisamente negativo sulla qualità della vita e sulle relazioni sociali. Il danno a livello cognitivo non si manifesta che raramente con una franca demenza, ma provoca soprattutto minore attenzione, diminuita velocità di elaborazione delle informazioni. Alterando le funzioni esecutive spesso compromette la vita personale e professionale dei pazienti.

Prognosi

Il decorso di malattia nelle forme tipiche è caratterizzato da una prima fase a ricadute con recupero totale o parziale del deficit neurologico, seguita da una seconda fase con evoluzione progressiva dei disturbi. In circa il 10% dei casi la SM presenta decorso progressivo sin dall'esordio.

Per "ricaduta" s'intende lo sviluppo di un nuovo sintomo neurologico o la ricomparsa di un precedente sintomo associato a segni obiettivi, che insorgono dopo l'esordio progressivo iniziale e durano almeno 24h, seguiti da una completa o parziale risoluzione, in assenza di febbre. Comunque sia esordita, la malattia tende ad evolvere verso una fase con deficit neurologici stabilizzati e una fase ulteriore contrassegnata da progressività con o senza ricadute, in relazione all'incremento del carico lesionale, all'atrofia del midollo spinale e dell'encefalo.

In base al decorso, di recente si è giunti a una nuova classificazione dei fenotipi clinici (Lublin et al, 2013):

La **Sindrome clinicamente isolata** (CIS) è un singolo evento clinico neurologico, subacuto, della durata di almeno 24 ore, indicativo di infiammazione in una o più sedi del SNC (encefalo e midollo spinale), in pazienti senza una precedente storia suggestiva di demielinizzazione e nei quali siano state escluse diagnosi alternative. In base alla modalità di presentazione la CIS si distingue in:

- **“Monofocale”**, quando si manifesta con un singolo sintomo o segno neurologico, causato da una singola lesione nel SNC (e.g. NORB); la RM può rivelare un coinvolgimento del SNC limitato alla sede anatomica corrispondente al sintomo oppure un coinvolgimento poliregionale con lesioni clinicamente silenti.
- **“Multifocale”**, quando si manifesta con più sintomi o segni neurologici, ascrivibili a più lesioni in diverse sedi anatomiche e coinvolgenti pertanto più di un sistema funzionale.

Non tutti i pazienti con una CIS convertono in SM. Il rischio di conversione ad SM dipende da molteplici fattori: tipo di CIS (l'esordio multifocale ha un rischio di conversione maggiore), numero, sede e tipo di lesioni alla RM Encefalo e midollo spinale, alterazioni liquorali.

SM RECIDIVANTE – REMITTENTE (RR-MS):

Caratterizzata da recidive (attacchi, esacerbazioni) imprevedibili, durante le quali il paziente avverte nuovi sintomi o l'aggravarsi dei sintomi preesistenti. La remissione può essere totale (recupero) o parziale e la malattia può rimanere inattiva per mesi o addirittura anni. Rappresenta l'80% dei casi all'esordio, scende al 25% nelle forme avanzate.

SM SECONDARIA PROGRESSIVA (SP-MS):

Può insorgere nei pazienti che inizialmente presentavano la forma RR-MS, ma che in seguito evidenziano l'insorgenza progressiva dei sintomi più gravi spesso con sovrapposizioni di recidive. Rappresenta il 40% circa dei casi.

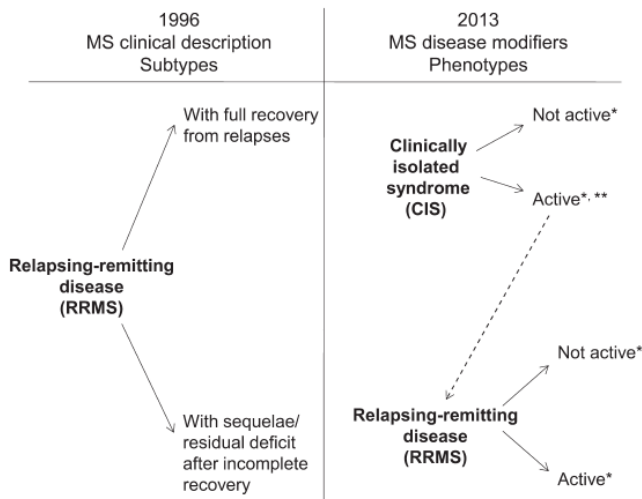
SM PRIMARIA PROGRESSIVA (PP-MS):

Progressiva ab inizio, non evidenzia alcun attacco distinto, ma un lento e costante peggioramento dei sintomi. L'accumulo di deficit e di disabilità può stabilizzarsi o mostrare un continuo lento peggioramento per diversi mesi o anni. Rappresenta circa il 15% dei casi.

PROGRESSIVA RECIDIVANTE (categoria oggi abolita):

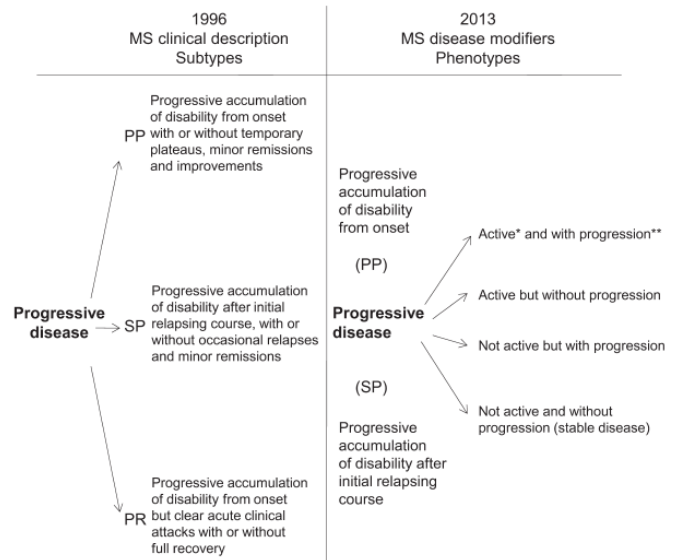
Progressiva ab inizio, con attacchi acuti che compaiono durante il decorso, con o senza recupero completo; i periodi tra gli attacchi sono caratterizzati da continua progressione.

Figure 1 The 1996 vs 2013 multiple sclerosis phenotype descriptions for relapsing disease



*Activity determined by clinical relapses and/or MRI activity (contrast-enhancing lesions new or unequivocally enlarging T2 lesions assessed at least annually); if assessments are not available, activity is "indeterminate." **CIS, if subsequently clinically active and fulfilling current multiple sclerosis (MS) diagnostic criteria, becomes relapsing-remitting MS (RRMS)

Figure 2 The 1996 vs 2013 multiple sclerosis phenotype descriptions for progressive disease



*Activity determined by clinical relapses assessed at least annually and/or MRI activity (contrast-enhancing lesions; new and unequivocally enlarging T2 lesions). **Progression measured by clinical evaluation, assessed at least annually. If assessments are not available, activity and progression are "indeterminate." MS = multiple sclerosis; PP = primary progressive; PR = progressive relapsing; SP = secondary progressive.

Table 1 Definitions related to multiple sclerosis phenotypes used in this

Active disease
Clinical: relapses, acute or subacute episodes of new or increasing neurologic dysfunction followed by full or partial recovery, in the absence of fever or infection
and/or
Imaging (MRI): occurrence of contrast-enhancing T1 hyperintense or new or unequivocally enlarging T2 hyperintense lesions
Progressive disease
Clinical: steadily increasing objectively documented neurologic dysfunction/disability without unequivocal recovery (fluctuations and phases of stability may occur)
Imaging (MRI): imaging measures of progression are not established or standardized not (yet) useful as phenotype descriptors for individual patients. Under consideration: increasing number and volume of T1-hypointense lesions, brain volume loss, and choline magnetic transfer imaging and diffusion tensor imaging
Worsening disease
Documented increase in neurologic dysfunction/disability as a result of relapses or progressive disease, reserving the term disease progression for those solely in a progressive phase of the illness
Confirmed progression or worsening
Increase of neurologic dysfunction confirmed throughout a defined time interval (for example, 3, 6, or 12 months)
Because neurologic dysfunction may still improve (especially in relapsing disease), progression is confirmed over 6 or 12 months, we recommend abandoning the term sustained

(Lublin et al, Neurology 2014, 83:278-86)

La SM rappresenta la prima causa di disabilità neurologica nella popolazione giovanile. Nel sospetto di tale patologia è dunque di vitale importanza seguire un percorso clinico diagnostico differenziale mirato al fine di ottenere una diagnosi di certezza, basandosi su esami ad elevata sensibilità e specificità, selezionati in base alle caratteristiche del paziente. I criteri attualmente adottati sono quelli di Mc Donald, 2010.

La diagnosi si basa sul profilo clinico, esami di laboratorio sierici e liquorali, evidenza di disseminazione delle lesioni nello spazio e nel tempo alla risonanza magnetica, esami elettrofisiologici (potenziali evocati visivi), esclusione di diagnosi alternative.

Tuttavia in taluni casi i criteri possono non essere del tutto specifici, poiché esistono diverse condizioni cliniche, di cui alcune molto rare, che possono mimare un quadro simile alla SM (5-10%).

Prognosi

La SM rappresenta una delle più frequenti cause di disabilità. In almeno 1/3 dei pazienti la malattia modifica la vita di relazione, con effetti negativi rilevanti sulla qualità di vita. Nei 2/3 dei soggetti con disabilità da moderata a grave la malattia comporta la necessità di attuare misure di assistenza domiciliare.

I **fattori prognostici** da considerare sono:

Fattori sfavorevoli

- sesso maschile
- esordio tardivo (oltre i 40 anni)
- esordio polisintomatico
- disturbi psichici precoci
- andamento cronico – progressivo dall'esordio
- rapidità iniziale,
- esordio motorio,
- attacchi ravvicinati
- recupero incompleto.

Fattori favorevoli

- esordio precoce
- brevità dei sintomi iniziali con recupero spontaneo
- lungo intervallo tra primo e secondo episodio
- esordio monosintomatico.

Fortunatamente da ormai oltre 20 anni sono disponibili farmaci modificanti il decorso della malattia, che hanno sensibilmente cambiato la storia naturale della malattia, consentendo ai malati di ritardare considerevolmente il tempo in cui vengono raggiunti livelli di disabilità moderata e grave.

Differenze di genere in campo neurologico

Oggi la SM viene considerata un esempio tipico di malattia al femminile ed è un esempio di come si possa fare una medicina di genere.

Nella Sclerosi Multipla, infatti, sono stati effettuati numerosi studi sulle differenze di genere relativamente a vari aspetti: epidemiologico (incidenza, prevalenza e mortalità), anatomo-patologico e clinico (decorso clinico e risposta alla terapia).

Sebbene le cause della malattia siano ancora in parte sconosciute, come la maggior parte delle malattie a patogenesi autoimmune è più frequente nelle donne e ha eziologia multifattoriale e i fattori responsabili di questa suscettibilità al femminile possono essere molteplici e sono oggetto di approfondimento. Sicuramente sono implicati fattori ambientali, genetici e ormonali.

In ambito neurologico sono già ben note differenze di genere per quanto riguarda lo sviluppo del SNC. Sebbene il cervello degli uomini sia più grande di quello femminile, nelle donne il rapporto tra sostanza grigia – quella deputata alla risoluzione dei problemi e alle funzioni cognitive – e bianca è più alto nelle donne e significativamente diversa è la connettività.

Nelle donne ci sono capacità neuroriparatrici più spiccate. Gli ormoni sessuali femminili hanno dimostrato di avere proprietà immunomodulatorie e neuro protettive, agendo sia sulla componente infiammatoria che su quella degenerativa che caratterizzano la SM. Hanno quindi

un valore terapeutico nella SM e sia il genere che lo status ormonale devono essere presi in considerazione nella strategia terapeutica. Nelle donne con SM, si verifica una significativa riduzione delle ricadute durante la gravidanza, periodo in cui i livelli degli estrogeni sono più elevati. Da numerosi studi sono emerse evidenze nei modelli animali a favore di un potenziale terapeutico di testosterone ed estrogeni attraverso meccanismi di azione di tipo immunomodulatorio e neuroprotettivo». I maschi sviluppano meno lesioni infiammatorie ma un numero maggiore di lesioni degenerative nel SNC. Le donne tendono ad avere una prognosi migliore: hanno una sorta di “resilienza”, maggiori capacità rigenerative con cui riparare un danno. Mentre nelle forme a ricadute il rapporto F:M è di circa 3,2:1, nelle forme primariamente progressive è circa 1:1. Negli uomini, spesso la SM ha esordio più tardivo (intorno ai 40 anni), con un minor grado d’infiammazione e danni irreversibili più precoci e con spasticità. La progressione è più grave, scatta prima il tempo della sedia a rotelle, benché la riabilitazione abbia fatto passi da gigante.

Le differenze di genere e l’incremento del rapporto F:M da 2:1 a 3,2:1 non sono ancora completamente chiarite. Tra i fattori genetici, ormonali e ambientali che contribuiscono sono da considerare:

- l’età più avanzata a cui le donne decidono di avere un figlio,
- l’uso di contraccettivi,
- il fumo e
- l’esposizione al sole (il rischio di ricadute è più alto nei mesi successivi a quelli con minore esposizione solare, forse in correlazione coi livelli di vit D),
- i livelli della vitamina D (il rischio di recidive di SM è più alto tra individui con livelli ematici più bassi di Vit. D, soprattutto nelle donne).

E’ quindi importante capire non solo cosa rende una donna più a rischio di una malattia autoimmune, ma anche cosa rende meno a rischio un maschio. La crescita “al femminile” della Sclerosi Multipla è stata maggiore nei Paesi Nordici, inferiore in quelli del Centro e quasi nulla nei paesi al Sud. Negli Stati Uniti, tuttavia, si è perso il gradiente latitudinale in precedenza documentato.

Per quanto concerne la predisposizione genetica sono in corso studi sui geni del cromosoma X.

Invece gli ormoni sembrano essere più implicati nella modulazione della risposta immunitaria e nella stimolazione dei meccanismi di neuroriparazione e neuroplasticità neuronale. (Tomassini et al, 2005) Da numerosi studi sono emerse evidenze nei modelli animali a favore di un potenziale terapeutico di testosterone ed estrogeni attraverso meccanismi di azione di tipo immunomodulatorio e neuroprotettivo.

Gli ormoni sessuali hanno dimostrato di avere proprietà immunomodulatorie e neuroprotettive, agendo sia sulla componente infiammatoria che su quella degenerativa che caratterizzano la SM. Hanno quindi un valore terapeutico nella SM e sia il genere che lo status ormonale devono essere presi in considerazione nella strategia terapeutica.

Il Centro SM della Clinica Neurologica di Chieti ha partecipato a numerosi studi osservazionali coordinati dall'Università di Firenze e dal gruppo di collaborazione internazionale MS-BASE. Da tali studi sono emersi risultati interessanti. Nelle donne con SM, si verifica una significativa riduzione delle ricadute durante la gravidanza, periodo in cui i livelli degli estrogeni sono più elevati. Mentre in passato la gravidanza veniva fortemente sconsigliata, oggi invece è possibile programmarla: avere figli è un'opzione reale. La gravidanza, infatti, rappresenta un periodo di protezione per la donna, con una riduzione significativa del rischio di riacutizzazione della SM. Per quanto riguarda il puerperio, il primo anno dopo il parto rappresenta il periodo di maggior rischio di ricadute, specie nel primo trimestre.

Il tasso di ricadute post-partum sembra essere legato al tasso di ricadute durante l'anno precedente la gravidanza: le pazienti a maggior rischio di ricadute nel periodo puerperale sono quelle con malattia più attiva, cioè con un più alto tasso di ricadute nell'anno precedente la gravidanza e durante la gravidanza e con maggiore disabilità al momento della gestazione.

L'allattamento, un tempo sconsigliato, è stato oggetto di studio su un ampio gruppo di pazienti ed è stato dimostrato che non implica un aumento di ricadute rispetto alla scelta di non allattare, ma non ha nemmeno un effetto protettivo, come precedentemente ipotizzato (Portaccio, 2011).

Da uno studio sulla sicurezza dei farmaci immunomodulanti come l'interferone beta 1a durante la gravidanza è emerso che nelle pazienti a maggior rischio di ricadute puerperali, la ripresa o l'inizio di una terapia con farmaci che modificano il decorso della malattia entro i

primi 3 mesi dal parto sia in grado di proteggere la donna dal rischio di ricadute. Nelle pazienti con decorso di malattia più attivo sembra consigliabile iniziare il trattamento subito dopo il parto per prevenire sia le ricadute puerperali sia la possibile disabilità residua nel breve e medio termine.

Un evento importante per la Medicina di genere, anche nel caso della SM, è la menopausa.

Arriva quando la donna ha già la malattia da 20-30 anni, vengono a mancare gli estrogeni che paiono avere un ruolo neuroprotettivo.

La SM può avere inoltre ripercussioni critiche sulla vita sessuale dei pazienti, tanto maggiori quanto più bassa è l'età di insorgenza e rapida l'aggressività del decorso. Secondo diversi studi, tra il 61 e il 73% delle donne con SM soffrono anche di una disfunzione sessuale. La SM può dunque colpire la sessualità femminile con diverse modalità: può ledere l'identità sessuale, compromettere la funzione sessuale, inibire la formazione della coppia o ferire la coppia stabile per i drastici cambiamenti di ruolo, di reddito, di possibilità ludiche e di svago che la SM comporta.

Sopravvivenza: si pensava che non ci fossero limiti invece oggi sappiamo che l'aspettativa di vita di un paziente può essere ridotta da 7 a 14 anni rispetto alla popolazione generale e che nelle donne il fenomeno è più rilevante rispetto agli uomini.

La SM, prima causa di disabilità neurologica nella popolazione giovanile, tocca da vicino soprattutto le donne (75% dei casi di SM), in età sempre più giovane. Questo comporta che sono le donne, in particolare, a dover affrontare le maggiori difficoltà nel convivere con questa patologia che può costringerle a rinunciare a progetti importanti, come quello di completare gli studi, iniziare e continuare a lavorare, vivere una normale vita di coppia, prendersi cura della famiglia o procreare un figlio. Ampliare gli studi sulle peculiarità di genere della SM rappresenterà sicuramente un'opportunità per migliorare le conoscenze sui meccanismi eziopatogenetici e rendere possibile, dopo una diagnosi sempre più precoce, instaurare rapidamente le terapie più efficaci per prevenire la disabilità.

Lecture utili

- Charcot, J. Histologie de la sclerose en plaques in Gazette des hopitaux, Paris, vol. 41, 1868, pp. 554–5.

- Multiple Sclerosis Federation, Atlas of MS, 2013.

- Patti F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Mult Scler. 2009 Jan;15(1):2-8. doi: 10.1177/1352458508096684. Epub 2008 Sep 19. Review.

- E. Portaccio, A. Ghezzi, B. Hakiki, V. Martinelli, L. Moiola, F. Patti, L. La Mantia, GL Mancardi, C. Solaro, MR Tola, C. Pozzilli, L. De Giglio, R. Totaro, A. Lugaresi, G. De Luca, D. Paolicelli, MG Marrosu, G. Comi, M. Trojano, and MP Amato. Breastfeeding is not related with post-partum relapses in multiple sclerosis patients (2011) *Neurology*,77 (2) pp 145-150.

- Tomassini V et al (2005) Sex hormones modulate brain damage in multiple sclerosis: MRI evidence. *Journal of Neurology, neurosurgery and psychiatry*, 76, 272-275

- Sex as a determinant of relapse incidence and progressive course of multiple sclerosis.

Kalincik T, Vivek V, Jokubaitis V, Lechner-Scott J, Trojano M, Izquierdo G, Lugaresi A, Grand'maison F, Hupperts R, Oreja-Guevara C, Bergamaschi R, Iuliano G, Alroughani R, Van Pesch V, Amato MP, Slee M, Verheul F, Fernandez-Bolanos R, Fiol M, Spitaleri DL, Cristiano E, Gray O, Cabrera-Gomez JA, Shaygannejad V, Herbert J, Vucic S, Needham M, Petkovska-Boskova T, Sirbu CA, Duquette P, Girard M, Grammond P, Boz C, Giuliani G, Rio ME, Barnett M, Flechter S, Moore F, Singhal B, Bacile EA, Saladino ML, Shaw C, Skromne E, Poehlau D, Vella N, Spelman T, Liew D, Kilpatrick TJ, Butzkueven H; MSBase Study Group.

Brain. 2013 Dec;136(Pt 12):3609-17. doi: 10.1093/brain/awt281. Epub 2013 Oct 18.

- Giordano A., Lugaresi A., Pietrolongo E., Solari A. et al . Sapere migliora, AISM Genova 2011

- Giordano A., Lugaresi A., Pietrolongo E., Solari A. Decidere la maternità, AISM Genova 2013 scaricabile on line

http://www.aism.it/index.aspx?codpage=2013_09_sts_decidere_maternita

- E. Pietrolongo. Aspetti psicologici nella Sclerosi Multipla, dalla diagnosi alla gestione. In S. Bonino et al, Springer 2012

Sitografia:

www.aism.it