

24.aprile

Esiste una relazione tra menopausa precoce ed Alzheimer?

*What has gotten into you lately?
Save a little craziness for menopause!
Ma che ti è preso ultimamente!?
Per la miseria, risparmia un po' di pazzia per la menopausa!*
Woody Allen,
in Misterioso omicidio a Manhattan, 1993

A chi legge:

Una lettrice di Bader che sta preparando la sua tesi di laurea mi chiede se **una precoce menopausa è associata alla malattia di Alzheimer**

Le donne in postmenopausa rappresentano circa il 70% di tutti gli individui con **malattia di Alzheimer**. La letteratura precedente mostra livelli elevati di **tau** nelle donne in postmenopausa cognitivamente non compromesse rispetto ai maschi della stessa età, in particolare nel contesto di un alto tasso di **β -amiloide (A β)**.

I meccanismi biologici associati a una maggiore deposizione di **tau** negli individui di sesso femminile rimangono tuttavia sfuggenti e in gran parte oscuri

L'età precoce alla menopausa e l'inizio tardivo di una **terapia ormonale** dopo l'inizio della menopausa possono essere importanti fattori di rischio specifici del sesso che sono alla base delle differenze di sesso nella deposizione di **tau**

Segnalo il report del **Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston**, coordinato da Gilian Couglan

Association of Age at Menopause and Hormone Therapy Use With Tau and β -Amyloid Positron Emission Tomography.

JAMA Neurol. 2023 Apr 3:e230455..



Il team ha definito la misura in cui il sesso, l'età in menopausa e l'uso della **terapia ormonale (HT)** sono associati alla **tau** regionale a un dato livello di **A β** , entrambi misurati con la **tomografia a emissione di positroni (PET)**

Lo studio ha incluso partecipanti iscritti al *Registro del Wisconsin per la prevenzione dell'Alzheimer*. Sono stati analizzati maschi e femmine cognitivamente integri (con almeno 1 F-MK-6240 e C-Pittsburgh compound B PET scan).

I dati sono stati raccolti tra novembre 2006 e maggio 2021.

Sono state analizzate donne con:

- menopausa precoce (menopausa di età inferiore a 40 anni)
 - menopausa precoce (menopausa di età compresa tra 40 e 45 anni)
 - menopausa regolare (menopausa di età superiore a 45 anni)
- utilizzatrice di HT (uso attuale/pregresso) e non utilizzatrice di HT (nessuna /uso passato).

Sette regioni **tau** PET hanno mostrato differenze di sesso *tra lobi temporali, parietali e occipitali*. Le analisi primarie hanno esaminato l'interazione di sesso, età alla **menopausa o HT** e **Aβ** PET sulla **tau** PET regionale in una serie di regressioni lineari.

Le analisi secondarie hanno studiato l'influenza della **tempistica HT** in associazione con l'età alla menopausa sulla **tau** regionale PET.

Su **292 individui** con deficit cognitivo, c'erano **193 femmine** (66,1%) e **99 maschi** (33,9%). L'età media (intervallo) alla tau scan era di 67 (49-80) anni, 52 (19%) avevano Aβ anormale e 106 (36,3%) erano portatori di *APOE ε4*.

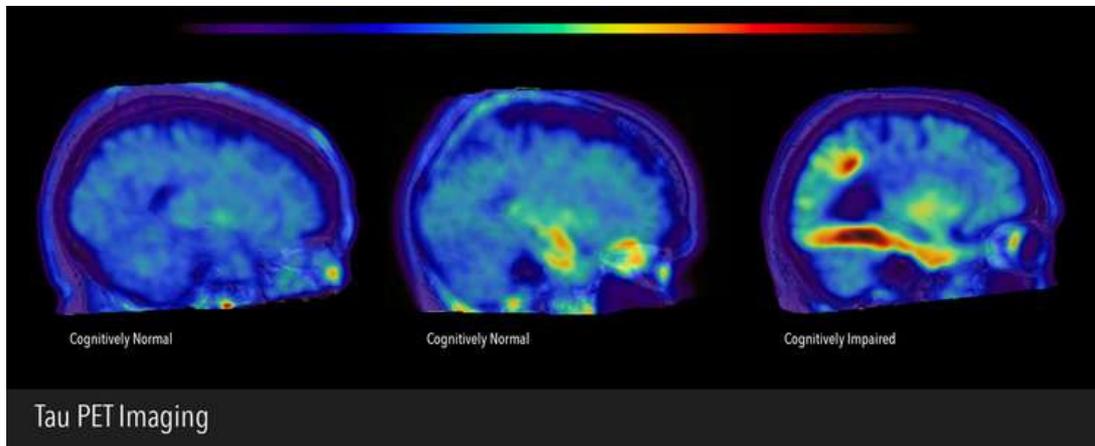
C'erano 98 utilizzatori di HT di sesso femminile (52,2%) (passato/attuale). Sesso femminile (β standardizzato = -0,41; IC 95%, da -0,97 a -0,32; $P < .001$), età precedente alla menopausa (β standardizzato = -0,38; IC 95%, da -0,14 a -0,09; $P < .001$) e uso di HT (β standardizzato = 0,31; 95% CI, 0,40-1,20; $P = .008$) sono stati associati a una PET regionale più alta di tau in soggetti con Aβ elevata rispetto al sesso maschile, età avanzata alla menopausa e mancato uso di HT.

Le regioni interessate includevano le regioni mediale e laterale dei lobi temporali e occipitali.

L'inizio tardivo dell'HT (> 5 anni dopo l'età alla menopausa) è stato associato a una PET con tau più elevata rispetto all'inizio precoce ($\beta = 0,49$; 95% CI, 0,27-0,43; $P = 0,001$).

In questo studio, le donne hanno mostrato una tau più alta rispetto ai maschi della stessa età, in particolare nel contesto di Aβ elevata. Nelle femmine, l'età precoce alla menopausa e l'inizio tardivo dell'HT erano associati a una maggiore vulnerabilità della tau, specialmente quando l'Aβ neocorticale era elevato.

Questi risultati osservazionali suggeriscono che i sottogruppi di individui di sesso femminile possono essere a maggior rischio di carico patologico.



Una caratteristica della malattia di Alzheimer nel cervello è l'accumulo di grovigli neurofibrillari costituiti da una proteina chiamata tau. Nella sua forma normale, la **tau** ha l'importante ruolo di sostenere la struttura dei microtubuli nei neuroni che aiuta a sostenere la funzione neuronale. Nella malattia di Alzheimer e in alcune altre malattie neurodegenerative, la tau diventa anomala e forma aggregati proteici. Nell'invecchiamento e nell'Alzheimer questi assumono la forma di grovigli neurofibrillari, che sembrano essere strettamente correlati alla degenerazione cerebrale (atrofia o restringimento del cervello), ai cambiamenti nel metabolismo cerebrale e al declino cognitivo. Oltre alla malattia di Alzheimer, la tau anomala è comunemente osservata nel cervello di persone anziane sane cognitivamente normali, dove si trova nell'ippocampo e nella corteccia entorinale, regioni cerebrali strettamente associate alla funzione della memoria. Un'ipotesi importante è che, in presenza di deposizione di A β nel cervello, la tau si diffonda dal sistema di memoria e in altre parti del cervello, portando a un declino cognitivo più grave. **L'imaging Tau PET** utilizza un tracciante radioattivo per legarsi ai grovigli neurofibrillari e visualizzare la loro distribuzione nel cervello. Combinando le misurazioni della tau con le misurazioni PET e MRI dell'amiloide della funzione e della struttura del cervello, possiamo studiare le relazioni tra la deposizione di tau e la perdita di memoria nell'invecchiamento normale e nella demenza normale e nella demenza.

Può essere utile consultare:

[Lo stato della menopausa modera le differenze sessuali nel peso della Tau: uno studio PET di Framingham.](#)

Buckley RF et al. Menopause Status Moderates Sex Differences in Tau Burden: A Framingham PET Study. Ann Neurol. 2022 Jul;92(1):11-22.

Le donne hanno un rischio maggiore di contrarre la malattia di Alzheimer (AD) nel corso della vita rispetto agli uomini. Tra gli anziani cognitivamente normali (CN), le donne mostrano un segnale di tomografia a emissione di positroni (PET) tau elevato rispetto agli uomini. Chiare divergenze nella tauopatia tra i sessi sono evidenti circa 20 anni prima rispetto a quanto riportato in precedenza. Lo stato della menopausa ha moderato le differenze di sesso nel carico di A β e tau-PET, con la tau che appare per la prima volta dopo la menopausa. Le differenze di sesso e menopausa sono apparse costantemente nelle regioni medio-frontale e parieto-occipitale, ma non sono state moderate dal carico di A β o APOE ϵ 4, suggerendo che la vulnerabilità tau correlata alla menopausa potrebbe essere indipendente dai percorsi correlati all'AD.

[Associazione tra accumulo di amiloide e tau nei giovani adulti con malattia di Alzheimer autosomica dominante.](#)

Quiroz YT et al Association Between Amyloid and Tau Accumulation in Young Adults With Autosomal Dominant Alzheimer Disease. JAMA Neurol. 2018 May 1;75(5):548-556.

I marcatori molecolari possono caratterizzare i cambiamenti biologici associati all'AD in individui che sono ancora cognitivamente integri. I risultati suggeriscono anche che l'imaging PET tau può essere utile come biomarcatore per distinguere gli individui ad alto rischio di sviluppare i sintomi clinici dell'AD e per monitorare la progressione della malattia.

[Differenze sessuali nell'associazione della deposizione globale di amiloide e tau regionale misurata mediante tomografia a emissione di positroni in anziani clinicamente normali.](#)

Buckley RF et al. . Sex Differences in the Association of Global Amyloid and Regional Tau Deposition Measured by Positron Emission Tomography in Clinically Normal Older Adults. JAMA Neurol. 2019 May 1;76(5):542-551.

Questi risultati supportano un crescente corpo di letteratura che evidenzia una base biologica per le differenze di sesso nel rischio di malattia di Alzheimer.

[Associazione specifica per regione di declino cognitivo soggettivo con tauopatia indipendente dal carico globale di \$\beta\$ -amiloide.](#)

Buckley RF et al. Region-Specific Association of Subjective Cognitive Decline With Tauopathy Independent of Global β -Amyloid Burden. JAMA Neurol. 2017 Dec 1;74(12):1455-1463.

il declino cognitivo soggettivo è indicativo dell'accumulo di tauopatia precoce nel lobo temporale mediale, in particolare nella corteccia entorinale e, in misura minore, livelli globali elevati di A β . I nostri risultati suggeriscono molteplici percorsi sottostanti che motivano la SCD che non interagiscono necessariamente per influenzare l'approvazione della SCD. Pertanto, quando si valuta la SCD negli anziani clinicamente sani, devono essere considerati molteplici fattori biologici.

Baedeker/Replay del 24 aprile 2022

Long covid pediatrico può portare ad una epatite grave?

La Repubblica di stamattina riporta un trafiletto di Michele Bocci dal titolo **Quattro casi in Italia di epatiti mai viste: potrebbe essere la malattia 'scoperta' in Europa**

L'epidemiologo Giuseppe Maggiore del Bambino Gesù afferma che : "È un mistero ma un virus è l'indiziato numero uno". "Non è una malattia subdola, ma nei casi gravi è necessario il trapianto di fegato".

Questa notizia non posso non collegarla al **report del 15 Aprile di Meredith Wadman** (Science Insider) che riassume quanto sta accadendo nella epatologia pediatrica mondiale dove numerosi "scienziati perplessi" stanno cercando la causa di uno strano e allarmante focolaio di epatite grave nei bambini piccoli, con 74 casi documentati nel Regno Unito e 3 in Spagna.

Anche i medici in Danimarca e nei Paesi Bassi stanno segnalando casi simili. E negli Stati Uniti, i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hanno dichiarato ieri che stanno indagando su nove casi in Alabama. I virus possono causare epatite, ma i bambini altrimenti sani raramente si ammalano gravemente. Al 12 aprile, l'OMS ha comunicato che nessuno dei bambini britannici o spagnoli è morto, ma alcuni sono molto malati: tutti sono stati ricoverati in ospedale e sette hanno richiesto trapianti di fegato, sei dei quali nel

Regno Unito . Due dei nove bambini colpiti in Alabama hanno richiesto trapianti di fegato. La teoria principale è che il colpevole sia un adenovirus, una famiglia di virus che più tipicamente causano il raffreddore: fino alla metà dei bambini malati nel Regno Unito è risultata positiva a un tale virus, così come tutti i bambini in Alabama.

Ma finora, le prove sono troppo scarse per risolvere il mistero, affermano ricercatori e medici. Si tratta di bambini perfettamente sani ... fino a una settimana fa.

Tuttavia, non tutte le notizie sono negative. La maggior parte dei [bambini] si riprende da sola. Ma l'Ufficio regionale dell'OMS per l'Europa in una dichiarazione inviata via e-mail avvisa che "L'aumento è inaspettato e le solite cause sono state escluse". I ricercatori scozzesi hanno identificato per la prima volta l'epidemia il 31 marzo, quando hanno allertato Public Health Scotland di un gruppo di bambini di età compresa tra 3 e 5 anni ricoverati al Royal Hospital for Children di Glasgow nelle prime 3 settimane di marzo. A ciascuno è stata diagnosticata una grave epatite di causa sconosciuta. Solitamente , la Scozia vede meno di quattro casi di questo tipo all'anno, hanno scritto i ricercatori in un report pubblicato ieri Ma ci sono stati 13 casi nei bambini scozzesi al 12 aprile, tutti tranne uno a marzo e aprile. Le prime ipotesi formulate su ciò che potrebbe far ammalare i bambini includevano un'esposizione tossica a cibo, bevande o giocattoli, ma ora il sospetto è incentrato su un virus.

Nessuno dei bambini britannici o spagnoli aveva i virus dell'epatite A, B, C o E, tipiche cause infettive della malattia. Ma una “manciata” di bambini è risultata positiva all'infezione da SARS-CoV-2 poco prima o dopo il ricovero in ospedale; nessuno aveva ricevuto un vaccino contro il COVID19. Inoltre, fino alla metà aveva l'adenovirus, un virus comune trasmesso dalle goccioline respiratorie e dal contatto con persone infette o virus sulle superfici. Può causare vomito, diarrea, congiuntivite e sintomi del raffreddore, ma raramente provoca epatite. Le ipotesi principali sono quindi incentrate sull'adenovirus, o una nuova variante con una sindrome clinica distinta o una variante che circola regolarmente che ha un impatto più grave sui bambini più piccoli che sono “immunologicamente vergini”

E' stato ipotizzato che l'isolamento dei bambini più piccoli durante il blocco della pandemia potrebbe averli resi immunologicamente vulnerabili perché non sono stati esposti alla molteplicità di virus, inclusi gli adenovirus, che in genere accompagnano l'infanzia. **"Stiamo assistendo a un aumento delle infezioni virali tipiche dell'infanzia quando i bambini escono dal blocco, [così come] un aumento delle infezioni da adenovirus"**, ma non possiamo essere sicuri che uno stia causando l'altro, afferma Will Irving, un virologo clinico presso l'Università di Nottingham. I ricercatori continuano a studiare altre possibilità. Ad esempio, gli effetti immunologici di un precedente episodio di COVID-19 potrebbero aver lasciato i bambini più vulnerabili alle infezioni o la malattia potrebbe essere una complicazione a lungo termine del COVID-19 stesso. Anche una tossina non identificata non è stata esclusa. Negli Stati Uniti, il CDC sta aiutando il Dipartimento della salute pubblica dell'Alabama a indagare su nove casi di epatite in bambini di età compresa tra 1 e 6 anni e che sono risultati positivi anche all'adenovirus. CDC sta lavorando con i dipartimenti sanitari statali per vedere se ci sono ulteriori casi negli Stati Uniti e cosa potrebbe causare questi casi. L'adenovirus potrebbe essere la causa di questi, ma gli investigatori stanno ancora imparando di più, incluso l'esclusione delle cause più comuni di epatite.

Nel frattempo, in Spagna, il 13 aprile il governo della regione di Madrid ha annunciato che tre regioni - Madrid, Aragona e Castilla-La Mancha - avevano segnalato ciascuna un caso di grave epatite di origine sconosciuta nei bambini piccoli. Un bambino ha ricevuto un trapianto di fegato. I medici dei principali centri epatici pediatrici nei Paesi Bassi e in Danimarca hanno detto ieri a Science Insider che stanno vedendo tendenze simili. "Ci sono bambini che sono molto malati e sono stati inviati per il trapianto", afferma **Ruben de Kleine**, chirurgo pediatrico per il trapianto di fegato presso l'University Medical Center di Groningen. "Abbiamo valutato un numero simile di bambini da trapiantare entro i primi 4 mesi del 2022 [a quello che] facciamo normalmente in un anno intero". Anche all'ospedale universitario di Copenaghen "abbiamo più casi di [insufficienza epatica acuta] di quanti ne abbiamo normalmente", afferma l'epatologa pediatrica Marianne Hørby Jørgensen. Nessun bambino ha avuto bisogno di trapianti. **Hørby Jørgensen e de Kleine**

sottolineano entrambi che i genitori non dovrebbero farsi prendere dal panico. Il panico è altamente contagioso, specialmente in situazioni dove nulla è noto e tutto è in divenire. (Stephen King)

A chi legge: Le affermazioni dei “testimonial” sono riprese dal lavoro di Meredith Wadman (Science Insider)

Un anno fa... Baedeker/Replay del 24 aprile 2021

Mucosa vaginale, rettale...e altri percorsi