

## Lezione 11 "Meccanismi etiopatogenetici delle malattie del Sistema Nervoso" - Cotrufo

La domanda a cui cercheremo di rispondere è: quali sono gli agenti causali riconosciuti nell'eziopatogenesi del SN e dell'apparato neuromuscolare?

E allora questi sono i meccanismi conosciuti, non sono in ordine di frequenza (il prof mostra la slide a pagina 2): I tumori e le sindromi paraneoplastiche; infezioni virali, non virali, sarcoidosi; e il prof finisce di leggere tutta la slide.

Allora iniziamo dai tumori:

Tumori intracranici ed intraspinali e anche le sindromi paraneoplastiche. Ci sono dei dati epidemiologici degli Stati Uniti che io vi ho riportato per darvi un'idea dell'importanza di queste malattie. Tumori cerebrali primitivi (cioè quelli non metastatici) uguale a 4,5% dei morti da cancro, quindi non sono tra i tumori dell'adulto più frequenti. Mentre invece quelli da metastasi cerebrali sono il 25% dei morti da cancro cioè è maggiore la frequenza di morte per metastasi cerebrali che non per tumori primitivi del SN. I tumori cerebrali sono dopo la patologia cerebro-vascolare che qui viene definita come ictus, la seconda causa di morte per patologia intracranica quindi si tratta di una patologia di grande importanza. Nei bambini i tumori cerebrali primitivi sono i più comuni tra tutti i tumori solidi e sono il 22% di tutte le neoplasie dell'infanzia, secondi solo alla leucemia. Quindi i tumori cerebrali hanno una particolare incidenza in età pediatrica. L'incidenza annuale di tutti i tumori cerebrali è di 46 nuovi casi per centomila abitanti che è un numero abbastanza rilevante. L'incidenza annuale dei tumori cerebrali primitivi è di 15 nuovi casi per centomila abitanti con un indice di mortalità che è pari a 6 per centomila abitanti il che vuol che sopravvivono ad un anno 9 delle 15 persone che si sono ammalate, quindi è una malattia molto grave anche oggi. Questo è un punto importante: le neoplasie sistemiche possono avere un effetto remoto quindi paraneoplastico sul SN del tutto indipendente dall'effetto compressivo, infiltrante o metastatico. Cioè così come tu puoi avere per esempio una metastasi cerebrale di un carcinoma polmonare, così tu puoi avere anche che la presenza del carcinoma polmonare determina una malattia paraneoplastica cioè non legata direttamente alla crescita neoplastica ma, come vedremo in una lezione che vi farò io sulla neuroncologia medica, ha un meccanismo completamente diverso che però è importante da conoscere perchè spesso succede che le manifestazioni paraneoplastiche precedano le manifestazioni proprie del tumore primitivo. Questo è molto frequente anche nelle metastasi cerebrali che danno molto frequentemente segno di sé prima che il tumore (per esempio il carcinoma polmonare) dia segno di sé.

Un meccanismo con cui si può determinare patologie del SN, abbastanza comune a molte malattie, è quello dell'alterazione della circolazione liquorale che può condurre a una sindrome da ipertensione endocranica di cui vi ho già parlato. E i meccanismi dell'alterazione della circolazione liquorale sono tanti: 1) tu puoi averla per una massa intra o extra-cerebrale e per massa noi intendiamo neoplasie, ma anche infarti massivi con edema oppure per contusioni da traumi oppure per emorragie intraparenchimali, subdurali o extradurali oppure per ascessi. In tutti questi casi si tratta di masse che determinano un'alterazione della circolazione liquorale o per comprimono un ventricolo o perchè l'acquedotto di Silvio oppure perchè comprimono i forami di Magendie e Lushcka che servono per la fuoriuscita di liquor dal sistema ventricolare; 2) Ma tu puoi avere anche solo rigonfiamento cerebrale generalizzato come per esempio nell'anossia spinta, nell'insufficienza epatica acuta, nell'encefalopatia da ipertensione arteriosa oppure nella sindrome di Reye (pronuncia Rey) che è una sindrome mitocondriale molto grave che comporta un'alterazione metabolica generalizzata; 3) Ma un'alterazione della circolazione liquorale la puoi avere

anche per ipertensione venosa perchè se tu hai un'insufficienza del cuore destro oppure hai un'ostruzione delle vene mediastiniche superiori e giugulari o una trombosi venosa cerebrale soprattutto dei grandi seni venosi intracranici, tu hai ipertensione venosa e di conseguenza hai edema venoso di tutto l'encefalo; 4) Oppure per ostacoli al flusso e al riassorbimento del liquor cioè quando hai un idrocefalo da meningite infettiva come ad esempio nella meningite tubercolare (che è una meningite della base cranica e che come conseguenza ha frequentemente la formazione di aderenze cicatriziali che impediscono il flusso dal sistema ventricolare allo spazio subaracnoideo) oppure puoi avere anche una meningite carcinomatosa (che è una metastasi leptomeningea di un tumore in altra sede) o una meningite granulomatosa oppure anche una reazione fibrotica ad un evento emorragico subaracnoideo oppure una dilatazione degli spazi subaracnoidei per un blocco delle granulazione del Pacchioni dove sono le valvole venose che servono per il riassorbimento del liquor; 5) oppure lo puoi avere per un processo patologico che espande il volume del liquor e quindi per un eccesso di produzione o un difetto del riassorbimento e quindi meningiti, emorragie subaracnoidee oppure l'aumento della secrezione di liquor che si possono avere quando il tumore è dei plessi corioidei che sono all'interno dei ventricoli laterale e secernono il liquor.

Le infezioni:

Noi possiamo avere infezioni non virali e infezioni virali. Le infezioni non virali sono quelle batteriche o piogeniche e possono essere una tromboflebite settica, una meningite batterica oppure un ascesso cerebrale, un ascesso epidurale (epidurale significa al di fuori della dura) oppure un empiema sottodurale (cioè tra dura e aracnoide). Poi ci sono le infezioni granulomatoze del SN: la tubercolosi; la sifilide; la sarcoidosi; la lebbre (la lebbra è propria del SNP e in particolare dei nervi sensitivi). Poi si possono avere altre infezioni da parassiti, vermi e funghi come l'echinococcosi, la cisticercosi, la trichinosi). E infine la toxoplasmosi. (il prof dice che su queste infezioni parleremo in un'altra lezione) mentre su queste mi soffermo un momento perchè poi non se ne parlerà più e sono malattie importanti cioè quelle da esotossine batteriche: tetano; difterite e botulismo. Queste sono malattie che se non riconosciute sono molto gravi perchè determinano delle gravissime alterazioni del SN. Il tetano per la tossina tetanica, è una neurotossina che determina il quadro proprio del tetano dal trisma all'opistotono cioè questa contrattura di tutta la muscolatura somatica che è legata a una ipereccitabilità dei motoneuroni spinali e cranici. La ipereccitabilità è dovuta al fatto che la tossina tetanica blocca degli interneuroni che si chiamano interneuroni Renshaw (pronuncia del prof "Rensh" ma su internet è renshaw) che hanno il compito fisiologico di inibire i motoneuroni spinali alfa quando hanno scaricato un impulso per cui contemporaneamente si ha il passaggio dell'impulso lungo l'assone del motoneurone verso le fibre muscolari e dall'altra parte un collaterale che va a eccitare questi interneuroni di Renshaw che sono inibitori sui motoneuroni alfa spinali per cui è una via di autoinibizione e questo riduce l'eccitabilità dei motoneuroni una volta che hanno scaricato. La tossina tetanica blocca questi interneuroni per cui questo meccanismo di inibizione non funziona più e di conseguenza si ha questo stato che assomiglia molto alla spasticità ma è molto più grave della spasticità, questi muscoli sono continuamente in uno stato di contrattura e questa contrattura diviene mortale se non si interviene in tempo essenzialmente per extraconsumo di energia, per difficoltà respiratorie legate al fatto che la muscolatura della ventilazione se ipercontratta impedisce l'espansione polmonare e per la temperatura che naturalmente sale per via della contrattura persistente quindi un'extraproduzione di calore per questo fenomeno che si chiama fenomeno Tien? che è appunto la produzione di calore correlata con la contrazione muscolare. Quindi è una malattia molto grave, mortale se non si diagnostica in tempo e se tu non ci pensi la diagnosi non la fai. Io mi ricordo di un caso che venne in pronto soccorso e il medico di fronte alla dichiarazione della malata che non riusciva ad aprire la bocca, non diede alcuna importanza a questa cosa e la mandò via. Dopo alcuni giorni ritornò in neurologia e aveva un tetano manifesta cioè si era presentata solo con quello che si chiama

trisma che è caratteristico ma se tu non ci pensi quando una persona ti dice che non riesce più ad aprire la bocca perchè i muscoli masseteri sono ipercontratti e allora tu dirai di non preoccuparsi e che ti passa. La difterite: la tossina difterica è anche una neurotossina che agisce bloccando i canali per il Na e di conseguenza diventa non eccitabile il sistema lì dove la tossina difterica viene legata. Per cui se si lega con i nervi del glossofaringeo e del vago e dell'ipoglosso, quella persona non riuscirà più a deglutire perchè il potenziale d'azione non si forma e di conseguenza va incontro ad una paralisi da blocco dei canali per il Na. Man mano che la quantità di tossina circolante aumenta e quindi si lega a sempre più assoni la paralisi diventa sempre più generalizzata e naturalmente diventa mortale. Il botulismo: anche la tossina botulinica è una neurotossina. In genere il meccanismo con cui noi ci contaminiamo è quello per il vettore alimentare e la tossina botulinica determina delle paralisi periferiche con un meccanismo ancora diverso dalle altre tossine. Cioè la tossina botulinica blocca la liberazione dell'acetilcolina al livello somatico perchè interferisce con il meccanismo con cui avviene l'esocitosi del neurotrasmettitore. L'esocitosi avviene perchè il potenziale d'azione che arriva alla presinapsi apre i canali voltaggio dipendenti del Ca e l'entrata di calcio media un'insieme di attività di proteine che provvedono alla fusione della vescicola sinaptica con la membrana presinaptica e poi la fuoriuscita del neurotrasmettitore. Ecco la tossina botulinica impedisce l'esocitosi e la conseguenza è che tu hai una paralisi sia delle fibre postgangliari vegetative e quindi tu hai tutta una serie di disturbi soprattutto del sistema parasimpatico perchè il parasimpatico utilizza sia al livello pregangliare che a livello postgangliare l'acetilcolina sia a livello neuromuscolare e allora tu hai delle paralisi che diventano ovviamente mortali se non si interviene per tempo.

Infezioni virali:

I virus più rilevanti per le patologie del SN sono: I poliovirus cioè il virus della poliomielite che ha un tropismo particolare per i motoneuroni spinali e questo è il motivo per cui determina paralisi flaccide portando a morte i motoneuroni spinali dove ovviamente va a indovarsi; Il virus della varicella-zoster ha invece un tropismo specifico o preferenziale nei confronti dei gangli sensitivi ed è questo il motivo per cui determina quella condizione che si chiama fuoco di Sant'Antonio con nevralgie molto insopportabili, dolori radicolari insopportabili, questo perchè il virus della Varicella-Zoster ha questo tropismo per i gangli sensitivi; Il virus della rabbia invece ha un tropismo per le cellule del Purkinje del cervelletto e questo è il motivo per cui si hanno dei disturbi atassici in relazione con la rabbia e una delle atassie è la incoordinazione dei movimenti di deglutizione e perciò la rabbia si chiamava una volta anche idrofobia. I cani erano detti idrofobici perchè non riuscivano più a deglutire l'acqua quindi non riuscendo a deglutire l'acqua avevano questo comportamento che sembrava di nervosismo, di aggressività quando si presentavano loro l'acqua. L'herpes simplex è un virus che ha invece un tropismo per il lobo temporale per cui determina un'encefalite temporale focale portando a necrosi il lobo temporale. I virus dell'immunodeficienza HIV1 e HIV2 hanno tropismo per il SNC e determinano focolai multipli di necrosi al livello cerebrale. Il citomegalovirus e il virus di Epstein-Barr che non hanno un tropismo tanto preferenziale come gli altri virus.

Poi ci sono le infezioni virali subacute e croniche che simulano una malattia degenerativa. Queste sono malattie tutte molto gravi che sono legate alla trasformazione di virus in forme lente per cui ci sono anni di intervallo tra un'infezione per esempio con il morbillo e lo sviluppo della malattia neurologica. E sono: la panencefalite sclerosante subacuta che è una malattia mortale; così come l'encefalite subacuta da morbillo con immunosoppressione; la panencefalite progressiva da virus della rosolia; la leucoencefalite multifocale progressiva che non è dovuta ad un virus lento ma è dovuto a un virus opportunistico, rispetto al quale noi tutti abbiamo sviluppato anticorpi perchè lo abbiamo incontrato, che diventa aggressivo per esempio sia nei malati sottoposti a trattamenti immunosoppressori sia a malati di AIDS sia a malati di cancro che siano

in terapia citostatica; E poi quella che è stata all'epoca l'encefalite letargica di Von Economo o malattia del sonno correlata con l'epidemia di influenza che c'è stata all'inizio del secolo scorso e che ha determinato questo stato di sonno prolungato e che poi è stato oggetto del film e del libro "Risvegli".

L'ultimo argomento che sarà della lezione sulle malattie trasmissibili da agenti convenzionali e non convenzionali del SN, è questo sulle encefalopatie spongiformi trasmissibili o malattie da prioni che è un argomento di grandissimo interesse per il fatto che ha sconvolto un dogma della medicina e cioè che la trasmissione del contagio dovrebbe avvenire soltanto attraverso materiale genetico di virus, batteri ecc... mentre invece i prioni non sono acidi nucleici ma sono proteine e però attraverso un meccanismo che è di grandissima complessità, riescono a contagiare sia individui della stessa specie che individui di altra specie attraverso un'alterazione della conformazione di proteine fisiologicamente presenti in particolare del SN. E noi abbiamo encefalopatie spongiformi degli animali, la più nota è lo Scrapie (pronuncia Screpi) che è una malattia della pecora. Recentemente, attraverso la nutrizione non naturale delle mucche, c'è stata l'epidemia anche bovina che è stata chiamata "mucca pazza". Le malattie dell'uomo sono queste: La Creutzfeldt-jakob disease o encefalopatia spongiforme sub-acuta; la sindrome atassica familiare che è sempre geneticamente determinata e si chiama anche malattia di Gerstmann-Straussler-Scheinker (pronuncia Gherman-rosler-Sciancher); l'insonnia familiare fatale; Il kuru che lo ricordiamo perchè nello studio del kuru si è capito che queste non erano malattie neurodegenerative come tante altre ma erano malattie trasmissibili. Studiano il kuru un ricercatore pensò che si trattasse di un virus lento ed ebbe anche il premio nobel per questa scoperta che poi si rivelò non essere esatta perchè non è un virus lento ma poi un altro premio nobel dimostrò che si trattava dalla proteina prionica. Come mai tanti premi nobel e tanta importanza? Tanta importanza non solo perchè queste sono tutte malattie gravissime, mortali ma anche perchè hanno permesso di aprire un nuovo scenario in termini di eziopatogenesi delle malattie cioè le malattie possono essere trasmesse anche da proteine.

#### Malattie cerebro-vascolari:

Un capitolo molto importante in neurologia è quello delle malattie cerebro-vascolari. Le malattie cerebro-vascolari sono importanti perchè sono le malattie più frequenti del SN, da sole rappresentano il 50% circa delle patologie del SN. Sono tra le prime tre cause di morte dell'umanità insieme con cardiopatie e cancro. Sono la prima causa di invalidità permanente e quindi con gravissimi disagi sociali ed economici. E le malattie cerebro-vascolari comprendono sia l'ictus ischemico che l'ictus emorragico. 4/5 quindi 80% degli ictus sono ischemici mentre 1/5 cioè il 20% sono emorragici e le emorragie possono essere o intraparenchimali cioè il classico ematoma od emorragia cerebrale oppure emorragie subaracnoidee. Noi comprendiamo tra le malattie cerebro-vascolari qualsiasi alterazione cerebrale derivante da un processo patologico dei vasi sanguigni. E quindi è una malattia cerebro-vascolare anche per esempio l'embolia cerebrale nel cardiopatico con fibrillazione atriale perchè l'embolo che occlude il vaso è a partenza cardiaca oppure patologia dei vasi sanguigni arteriosi e venosi e della crisi ematica che comporti ischemia o emorragia cerebrale come ad esempio nelle persone che hanno ischemia per una gammopatia come la Macroglobulinemia di Waldenström che rende il sangue molto più denso e di conseguenza la viscosità del sangue diventa tale che la circolazione poi non è più sufficiente al livello cerebrale. La caratteristica delle MCV, ma non è patognomica (questo ricordatevelo perchè è importante), è la sindrome ictale che è un deficit neurologico focale improvviso non convulsivo. Ovviamente noi possiamo avere deficit neurologici focali improvvisi anche non legati a malattia cerebro-vascolare. Quindi dire che una persona ha avuto un ictus è clinicamente possibile in modo facile ma da questo a dire che ha avuto un ictus vascolare ce ne passa perchè che sia vascolare in particolare che sia ischemico o emorragico deve essere dimostrato,

cl clinicamente non si può fare. Per esempio esiste la presentazione ictale delle metastasi cerebrali. Quindi, ricordatevelo, l'ictus è caratteristico della MCV ma non è patognomonico di malattia cerebro-vascolare.

I traumi:

I traumi possono essere cranio-cerebrali o spinali e sono molto importanti in patologia in quanto sono la principale causa di morte nelle persone giovani di età inferiore ai 44 anni. Circa la metà dei morti da trauma hanno avuto un trauma cranico. Non è compresa pienamente la fisiopatologia della commozione cerebrale, lì dove tu hai dei traumi cranici più o meno penetranti ed inoltre è frequente la dissociazione tra assenza di fratture e presenza di danno encefalo-midollare e questo va tenuto naturalmente presente perchè non basta dimostrare che non c'è stata frattura cranica per un traumatizzato per dire che non c'è problema perchè i problemi possono essere grandi anche senza fratture. Naturalmente uno dei meccanismi più frequenti con cui un trauma cranico può determinare danni gravi al SN è l'emorragia. Questo è l'esempio di un ematoma che si è formato (mostra la figura) e guardate come decorre e comprime il SN come se fosse un tumore e tra l'altro si sviluppa improvvisamente, non è che si sviluppa lentamente danno il tempo al sistema di adeguarsi alla riduzione dello spazio.

Malattie immuno-mediate del SNC, del SNP e del muscolo scheletrico:

Sono delle malattie per fortuna rispetto alle quali abbiamo molti strumenti di terapia patogenetica e quindi sono malattie la cui diagnosi apre una prospettiva terapeutica per il malato. Sono malattie frequenti e la più frequente è la sclerosi multipla che è una malattia di grande importanza sociale non solo per la frequenza ma anche per l'età dei malati. L'età di esordio preferita dalla sclerosi multipla è quella tra 20 e 30 anni per cui vi immaginate la rilevanza sociale ma individuale, psicologica oltre che fisica di questa malattia. Un'altra malattia relativamente frequente è la poliradicolonevrite sub-acuta benigna o sindrome di Guillain-Barrè (pronuncia Ghigliion-Barrè) che invece è una malattia del SNP mentre la sclerosi multipla è una malattia esclusivamente del SNC. Periferiche sono anche la nevrite motoria multipla, la poliradicolonevrite cronica e poi al livello della giunzione neuromuscolare abbiamo la miastenia gravis e al livello delle fibre muscolari abbiamo la polimiosite e la dermatomiosite. In tutti questi casi c'è una reazione autoimmunitaria che può essere umorale o cellulare. La sclerosi multipla è legata ad autoanticorpi diretti contro la mielina del SNC ma anche contro gli oligodendrociti che producono la mielina del SNC ma purtroppo anche, non sempre per fortuna, autoanticorpi contro gli assoni per cui hai una degenerazione assonale. La poliradicolonevrite di Guillain-Barrè è una malattia periferica in cui si producono degli anticorpi contro le radici nervose e i nervi periferici che determinano una fagocitosi della mielina. La nevrite motoria multipla è legata invece a degli autoanticorpi contro dei glicolipidi a livello del nodo di Ranvier per cui si blocca la propagazione dell'impulso lungo gli assoni. La poliradicolonevrite cronica riconosce un meccanismo del tutto sovrapponibile a quella della poliradicolonevrite di Guillain-Barrè. La miastenia gravis è dovuta ad autoanticorpi contro il recettore per l'acetilcolina della fibra muscolare in genere nell'85% dei casi mentre in altri casi non ci sono degli autoanticorpi e in una percentuale alta che se non mi ricordo male è circa il 75% del 15% dei casi cosiddetti sieronegativi perchè non hanno autoanticorpi contro il recettore, si trovano anticorpi contro la proteina MUSK che è una chinasi muscolo specifica perciò si chiama MUSK. la polimiosite e la dermatomiosite sono invece cellule-mediate cioè sono linfociti con in superficie degli anticorpi contro le fibre muscolari. Questo è un esempio (il prof mostra un'immagine) di demielinizzazione immuno-mediata nel SNC, ci sono dei linfociti che vanno ad aggredire il rivestimento mielinico degli assoni e voi vi ricordate che questo determina un blocco della conduzione se sono demielinizzazione più di 2 internodi contigui. Questo invece è un esempio (il prof mostra un'immagine) della giunzione neuromuscolare e appunto noi possiamo avere anticorpi diretti contro il recettori dell'acetilcolina oppure

contro i MUSK che sono delle proteine che cooperano con i recettori per l'acetilcolina per il loro funzionamento.

Malattie genetiche del SN:

Le malattie genetiche del SN possono essere dovute a mutazione del DNA nucleare e del DNA mitocondriale. Le mitocondriopatie sono state non veramente scoperte dai neurologici perchè in realtà la prima malattia mitocondriale è stata descritta in una persona che aveva un ipermetabolismo non tiroideo perchè aveva dissociazione della fosforilazione ossidativa e questa persona aveva al livello muscolare un'attività metabolica che essendo dissociata dalla fosforilazione ossidativa consumava una grande quantità di ossigeno per l'ossidazione ma non produceva una quantità di ATP proporzionale e di conseguenza aveva un metabolismo ossidativo molto accelerato, molto spinto e questa si chiama sindrome di Luft (pronuncia Luft) che risale a parecchi anni fa però era una cosa eccezionale che non aveva avuto molto seguito perchè appunto si trattava di una persona straniera che aveva avuto dissociazione della fosforilazione ossidativa. Poi si è visto che diverse patologie del SN, del muscolo scheletrico e poi successivamente del miocardio potevano essere legate a patologie mitocondriali. Perchè soprattutto questi tessuti? Perchè sono quelli che consumano più energia e sono quelli che hanno bisogno di una quantità maggiore di ATP. E si è visto poi che molte di queste malattie mitocondriali sono legate a mutazioni del DNA mitocondriale mentre altre sono malattie mitocondriali ma legate a mutazioni del genoma nucleare in quanto parte delle proteine mitocondriali sono codificate dal DNA mitocondriale, altre sono codificate dal DNA nucleare. Noi oggi conosciamo 6500 malattie ereditarie catalogate da Mc Kusick (pronuncia Mac Chiusik) per cui la patologia genetica dell'uomo è diventata non memorizzabile perchè sono troppe le mutazioni, troppo numerose sono i vari enzimi o proteine che possono essere alterate o non espresse, molto diverse sono le sindromi fenotipiche conseguenti e tra l'altro non c'è una relazione costante, univoca tra una certa mutazione e un certo fenotipo clinico, nel senso che noi oggi noi sappiamo con sicurezza che tu puoi avere uno stesso fenotipo clinico con mutazioni diverse o la stessa mutazione con fenotipi clinici diversi. Quindi è diventato un campo veramente in cui senza computer non si riesce ad andare avanti perchè non è memorizzabile. Qual è il compito del neurologo rispetto alle malattie genetiche? Noi dobbiamo identificare e precisare bene il fenotipo clinico cioè quindi descrivere bene il fenotipo e sulla base del fenotipo mirare le analisi biochimiche e genetiche sapendo che forse però potrebbe non corrispondere a un caso precedente di un fenotipo clinico in cui abbiamo trovato una certa mutazione. Ma naturalmente questo non è sempre così, per esempio nella corea di Huntington, che è una malattia autosomica dominante, noi abbiamo soltanto due possibili fenotipi con la stessa mutazione cioè la forma ipercinetica ipotonica oppure invece la forma ipocinetica rigida ma per altre mutazioni abbiamo dei fenotipi che sono molto interessanti anche nell'ambito della stessa famiglia. Una volta fatta la diagnosi quindi del fenotipo e del genotipo, a che cosa serve questa diagnosi che poi è anche costosa in termini di tempo e di reagenti? Noi andiamo ad estendere le analisi ai genitori, cerchiamo di definire se c'è un trattamento ma è rarissimo che ci sia un trattamento, ma cerchiamo di definire sempre la prognosi perchè ai malati due cose interessano: terapia e prognosi. Voi potete fare da medici le diagnosi più raffinate, più difficili ma questa sarà una soddisfazione vostra che però non verrà assolutamente condivisa dal malato che della diagnosi non se ne frega, ma la diagnosi per il malato serve solo per sapere se è curabile. Quindi dal momento che per le malattie genetiche il trattamento per il momento è quasi sempre impossibile se non un trattamento sintomatico quando c'è, la prognosi invece bisogna cercare di dichiararla con la massima precisione possibile e la prognosi tu la conosci naturalmente se sei esperto di quella malattia genetica. Poi l'altra cosa che interessa le famiglie è quella di avere una consulenza genetica perchè uno e forse il principale obiettivo della vita di ciascuno di noi è la riproduzione e naturalmente il problema di una malattia genetica è soprattutto il rischio di trasmissione. E quindi noi quando facciamo diagnosi di malattia genetica sappiamo

che stiamo mettendo un gravissimo elemento di inibizione su quello che è veramente la più forte delle energie degli essere viventi animali e vegetali cioè la riproduzione e quindi sia dal punto di vista psicologico sia dal punto di vista del rischio di accompagnare con quel rischio di trasmissione il grande desiderio di riproduzione. In questo noi oggi con le fondazioni nostre siamo straordinariamente avvantaggiati perchè io ai malati a cui faccio la diagnosi di una malattia genetica oggi per fortuna io posso dire che noi identifichiamo la mutazione, sperando che sia una delle mutazioni note, e fatto questo possiamo accompagnare la gravidanza perchè noi possiamo fare la diagnosi prenatale conoscendo la mutazione e a seconda del tipo di trasmissione (autosomica dominante, autosomica recessiva, mitocondriale) noi possiamo calcolare se questa gravidanza portata a termine, porterà a un figlio sano o a un figlio malato e di conseguenza tu poi, con la solita libertà che è un valore assoluto che noi dobbiamo rispettare in tutti i nostri malati, deciderai che cosa ne vuoi fare ma l'informazione se tu conosci la mutazione la puoi dare fino in fondo. Un altro punto importante è che l'80-90% delle malattie genetiche riguarda il SN o gli organi di senso e questo verosimilmente è dovuto al fatto che un terzo di tutti i geni che codificano per proteine si esprimono durante lo sviluppo del SN. Noi distinguiamo ovviamente tra patologie monogeniche, patologie multifattoriale cioè praticamente tutte le malattie hanno una predisposizione genetica (pare che esista anche il gene del fumo cioè se tu fumi è perchè hai un gene che ti spinge a fumare così come hai un gene che ti predispone al carcinoma polmonare dal fumo così come c'è il gene per l'alcolismo ecc... naturalmente tu non ti ammali di tubercolosi se non hai una predisposizione genetica ad ammalarti di tubercolosi quindi è chiaro che il genoma entra in tutto), aberrazioni cromosomiche e poi le malattie mitocondriali.

Affezioni metaboliche acquisite che alterano la funzione del SNC, SNP e del muscolo scheletrico:

Queste possono essere:1) da alterato metabolismo intermedio per esempio del glucosio;2) disendocrine per esempio distiroidee; 3) tossiche per esempio alcoliche; 4) carenziali per esempio da deficit di vitamina E o vitamina B12; 5) iatrogene da tutti i farmaci soprattutto quelli che usiamo per la chemioterapia dei tumori o per le terapie delle malattie autoimmunitarie. E queste sono le principali encefalopatie dismetaboliche, da tossici endogeni e carenziali cioè: l'epatica, renale, ipercapnica e il prof finisce di leggere tutta la prima slide a pagina 12.

Malattie dello sviluppo del SN:

Le malattie dello sviluppo del SN sono malattie che comportano:1) malformazioni e in genere le malformazioni sono dovute a patologie della citogenesi e della istogenesi della prima metà della gestazione; 2) oppure danni non malformativi dovuti, questa volta, ad agenti esogeni durante la seconda metà della gestazione. I principi generali delle malattie dello sviluppo sono: che spesso le anomalie del SN non sono isolate ma accompagnate con anomalie dell'occhio, dell'orecchio ecc...; che le anomalie non sono evolutive come invece sono le malattie postnatali; che la gravidanza e il parto in genere sono fisiologici; che spesso l'anomalia è familiare e l'eziologia in genere è genetica ma non è necessariamente genetica cioè familiarità non significa necessariamente trasmissione genetica. Una madre affetta da AIDS, una madre alcolista, una madre affetta da sifilide ecc... ovviamente può avere tanti figli affetti, non uno soltanto, non c'è una mutazione ma è una malattia familiare ma non geneticamente determinata, servono almeno tre generazioni malate per dire che una malattia è geneticamente determinata. Gli agenti eziologici naturalmente sono vari: le mutazioni ma anche le aberrazioni cromosomiche, fattori esogeni(virus, radiazioni, tossine), alterazioni della circolazione sanguigna e poi molti casi restano non diagnosticati.

Veniamo all'ultima parte di questa lezione che ci tenevo a fare perchè riguarda un bel numero di malattie cioè le malattie che non rientrano in nessuno dei meccanismi di cui abbiamo parlato. Non rientrano almeno per il momento. Le malattie degenerative sporadiche: il morbo di Parkinson sporadico, il morbo di

Alzheimer sporadico, la sclerosi laterale amiotrofica e tutte le altre malattie dei motoneuroni sporadiche ecc ecc... Una caratteristica è che per ognuna di queste malattie che in genere sono sporadiche esiste la forma geneticamente determinata. Questo ci ha aiutato moltissimo per cercare di capire il meccanismo di queste malattie degenerative ma sta di fatto che noi non conosciamo l'eziologia. Come si può avere una sinucleinopatia senza mutazione del gene della sinucleina nel morbo di Parkinson? Come si può avere l'accumulo di beta-amiloide e lo sviluppo di grovigli neurofibrillari nell'Alzheimer sporadico? Come nelle malattie geneticamente determinate dell'APP (pronuncia APP) cioè della proteina che precorre l'amiloide noi non sappiamo come in un'epoca della vita avanzata ,perchè queste sono malattie dell'età senile, tu incominci a perdere la capacità di digestione di certe proteine ciascuna delle quali poi è legata a un certo tipo di patologie per cui in un linguaggio quotidiano distinguiamo le amiloidopatie, dalle taupatie, dalle sinucleopatie per cui queste si accumulano e accumulandosi diventano neurotossiche cioè sono delle proteonisi che diventano neurotossiche per i neuroni in cui si accumulano. Che cosa determina questa alterazione? Ecco questo è il motivo per cui noi non possiamo dire a quale meccanismo eziopatogenetico sono correlate, naturalmente non perchè non sappiamo proprio niente ma perchè il come comincia la storia. Adesso incomincia a farsi un pò di luce intorno al fatto che analogamente alla proteina prionica che se conformata in modo patologico determina la conformazione patologica con le proteine dello stesso tipo con cui viene a contatto anche la proteina TAU malconformata e la beta-amiloide malconformata e indigeribile possono essere contagiose per cui possono determinare delle reazioni a catena e allora la domanda poi diventerà che cosa sta dietro il primo errore conformazionale? Perchè da quel momento in poi se hai un errore conformazionale, poi a catena hai una sequenza di proteine che cambiano conformazione perchè lì il fenomeno è tipo "template" cioè tipo impronta cioè è uno stampo che è energeticamente favorito rispetto a quello fisiologico per cui la proteina fisiologica incontra lo stampo e cambia immediatamente di conformazione. A proposito delle malattie degenerative sporadiche, noi abbiamo tutta una serie di problemi, un pò di nomenclatura, che cosa determina atrofia o degenerazione? L'apoptosi che è presa in causa cioè nel senso che le proteine neurotossiche determinerebbero apoptosi, probabilmente no perchè l'apoptosi determina morte cellulare programmata ma in vita cioè non c'è l'infiammazione in seguito a morte per apoptosi. La degenerazione probabilmente è il processo che sta dietro queste malattie perchè è un processo atrofico che determina l'accumulo di prodotti di distruzione non fisiologici con conseguente infiammazione e fagocitosi per cui noi avremo reazione gliale del SNC, fibrosi del muscolo e del nervo periferico (vedi per esempio nella distrofia muscolare tu hai una fibrosi e una trasformazione adiposa del muscolo, non lo trovi nel muscolo che è andato incontro ad atrofia da denervazione). Quindi effettivamente sembra tutto parlare di degenerazione e non di atrofia. Una volta quando io ero studente nel capitolo delle malattie degenerative c'erano tante altre malattie che ora sono state invece scorporate dal capitolo delle malattie degenerative proprio perchè sono stati identificati i meccanismi metabolici, tossici, nutrizionali, da virus lenti, da prioni. Ma c'è un'altra domanda oltre che per le malattie degenerative che possiamo chiederci cioè come possiamo farci conto dei disturbi funzionali critici o cronici senza alterazioni anatomiche? Questo nel discorso eziopatogenetico è molto importante perchè il fatto di non trovare lesioni anatomiche che cosa significa? Che non c'è un processo patologico? Che non c'è una base "organica"? No, non è così. La base organica c'è ma non è una base organica che si traduce in una lesione anatomica ovviamente se non si vede nè macroscopicamente nè microscopicamente è perchè la patologia è molto rara e rimane molecolare ed ecco tradursi in un danno cellulare attivo. È il caso di tanti disturbi, io qui vi ho portati alcuni esempi: Epilessia primaria, se tu fai un'autopsia a una persona affetta da epilessia primaria e lo guardi anche al microscopio elettronico non vedi alcuna differenza rispetto a un non epilettico; La stessa cosa per chi ha sofferto di un'amnesia globale transitoria; la stessa cosa è per chi soffre aure emicraniche; la stessa cosa è per chi soffre di paralisi periodiche che sono patologie funzionali del muscolo ma rientrano nell'ambito dei disturbi critici della funzione. Che cosa c'è



che noi abbiamo già consultato che c'è in molte delle patologie funzionali per cui definiamo che questo è diciamo la madre di tutte le patologie funzionali, un disturbo molecolare che modifica l'eccitabilità in una maniera transitoria non in una maniera stabile. È il caso per esempio delle canalopatie, oppure delle alterazioni dell'equilibrio tra sinapsi inibitorie e sinapsi eccitatorie per cui tu puoi avere un'alterazione transitorie di questo equilibrio con un eccesso di inibizione e allora hai quella che si può chiamare spreading depression cioè depressione che si espande a macchia d'olio e allora ti puoi spiegare l'aura emicranica ma soprattutto l'amnesia globale transitoria che è un fenomeno legato ad un eccesso di inibizione oppure invece puoi avere un eccesso di eccitazione e allora puoi spiegarti condizioni come l'epilessia primaria che può essere come vi dirò in un'altra lezione sia quella generalizzata tipo grande male o tipo piccolo male oppure anche focale perchè può essere primaria anche se riguarda l'ipereccitabilità soltanto di un territorio neuronale ma non di tutta la corteccia cerebrale.