

Allora con questa (si riferisce alla slide) io cercherò di dirvi quali sono le difficoltà che noi abbiamo come neurologi di fronte ai tumori cerebrali.

Prima di tutto voi sapete che i tumori cerebrali sono distinti in primitivi e in secondari e io ve ne ho già parlato quando abbiamo discusso sui meccanismi eziopatogenetici delle malattie. Noi possiamo avere tumori all'interno della cavità cranica oppure all'interno del canale spinale ed inoltre noi sappiamo che ci sono alcuni tumori che sono molto più frequenti di altri e vedrete nella diapositiva successiva che questa frequenza è correlata con l'età. Ci sono dei tumori più frequenti in età pediatrica, tumori più frequenti in età adulta e tumore più frequenti in età presenile e senile.

Ci sono alcuni tumori come per esempio il craniofaringioma (che è un tumore non neoplastico cioè in genere il craniofaringioma non ha le caratteristiche neoplastiche ma sono comunque dei tumori nel senso che crescono e questi derivano dalla persistenza di alcune cellule di tipo embrionale che derivano dalla tasca di Rathke - pronuncia Rech), il meningioma (che invece è un tumore benigno e di pertinenza delle cellule delle leptomeningi) e lo schwannoma (che è altrettanto un tumore benigno e deriva dalle cellule di schwann), hanno propensione (intende tutti e tre questi tumori) a crescere in aree particolari della cavità cranica cioè non hanno una localizzazione possibile in qualunque parte e, sapendo voi che la sindrome neurologica è correlata con la sede di lesione, noi possiamo ipotizzare sulla base della sindrome neurologica il tipo di tumore che troveremo proprio per la sede caratteristica di questi tumori. Per esempio il craniofaringioma cresce al di sopra del tratto sellare e quindi cresce al di sotto del chiasma ottico e data la sua posizione al di sotto del chiasma ottico ovviamente darà prima di tutto dei disturbi visivi poi al di sopra del chiasma ottico trova l'infundibolo cioè questo tratto di connessione tra ipotalamo ed ipofisi e determinerà una serie di disturbi neuroendocrini, in particolare per la postipofisi quindi disturbi come diabete insipido e poi determinerà una compromissione del terzo ventricolo e quindi può dare la sindrome da ipertensione endocranica e poi incontrando la regione del tronco encefalico può determinare delle sindromi tronco-encefaliche in particolare mesencefaliche. Quindi avendo alcuni tumori una sede preferenziale noi possiamo supporre che ci siano questi tipi di tumore o un altro tipo di tumore. Per esempio un altro caratteristico è il cosiddetto neurinoma dell'acustico che determina una sindrome che è a carico del nervo stato-acustico quindi della componente statica cioè vestibolare e della componente acustica e quando noi ci troviamo di fronte a una sindrome che inizia con disturbi dell'equilibrio e continua con ipoacusia progressiva e soprattutto se poi abbiamo dei segni indiretti in radiografia del cranio o in TC di una patologia occupante spazio, noi possiamo riferire che si tratti di uno schwannoma o neurinoma.

Un'altra informazione utile è che ci sono alcune malattie come l'AIDS che attraverso l'immunodepressione favorisce la crescita neoplastica oppure la neurofibromatosi che è una malattia geneticamente determinata (veramente sono due malattie, esiste la NF1 e la NF2) che si accompagnano ad alta incidenza di tumori ma poi anche cancerosi sistemiche predispongono allo sviluppo di tumori del SN cioè quando ci troviamo di fronte a un malato con una di queste affezioni se si presenta una sindrome neurologica noi possiamo ipotizzare che possa essere legata ad un tumore.

Un punto importante è quello che segue cioè i tumori intracranici e intraspinali hanno una velocità di crescita e un'invasività che è variabile cioè fare diagnosi di tumore cerebrale di per sé non permette di disegnare la prognosi, di prevedere il decorso successivo. Bisogna definire quali sono le caratteristiche di malignità perché voi sapete che i tumori crescono più in fretta e sono più invasivi quanto più sono maligni,

quindi bisogna definire la malignità. Il glioblastoma per esempio è un tumore molto maligno e definire se una persona ha un glioblastoma comporta tutta una serie di scelte terapeutiche anche tutta una serie di comunicazioni circa l'aspettativa di sopravvivenza ma anche tutta una serie di valutazioni circa il trattamento cioè un trattamento chirurgico di un glioblastoma non va al di là di quello che può essere una citoreduzione molto temporanea, può servire per risolvere un problema molto transitoriamente perchè il glioblastoma è altamente maligno, invasivo, rapidamente progressivo mentre invece altri tumori come il meningioma sono benigni che significa che si evolvono lentamente, sono compressivi e non distruttivi e questo è il motivo per cui in genere i meningiomi sono diagnosticati quando comprimono una struttura molto importante per la funzione come può essere per esempio il nervo ottico oppure possono raggiungere grandi dimensioni perchè crescendo così lentamente tutto il sistema si adatta. Molto spesso la diagnosi di meningioma è una diagnosi occasionale cioè una persona per qualche motivo si sottopone a una TC del cranio e si vede che ha un meningioma che è del tutto asintomatico e naturalmente una condizione del genere deve tener presente questa grande benignità perchè la scelta di operare per asportare un meningioma si basa sul danno a strutture nervose del meningioma stesso e richiede una valutazione nel tempo e della velocità di crescita di quel meningioma. Molti meningiomi rimangono stabili esattamente con le stesse dimensioni per anni e quindi l'intervento chirurgico può esporre a dei rischi inutili quindi bisogna tener presente questo. Quando parliamo di prognosi ovviamente valutiamo la malignità istologica del tumore ma non è l'unica malignità che dobbiamo considerare. L'esempio più significativo è quello del craniofaringioma che è un tumore non neoplastico come vi ho detto prima. Il craniofaringioma è un tumore maligno, clinicamente maligno, è maligno per la sede ed è maligno per delle caratteristiche di adesività che ha cioè il craniofaringioma sintetizza una sostanza collosa che incolla e lega tutte le strutture circostanti per cui quando il chirurgo cerca di asportarlo corre fortemente il rischio di ledere chirurgicamente le strutture perchè nel tentativo di scollarle può ledere il parenchima, può ledere il nervo ottico per esempio, può ledere il chiasma ottico, può ledere l'infundibolo insomma può determinare dei danni da tentativo di escissione. Ma questo non è l'unico caso, quando per esempio un meningioma che è un tumore benigno ingloba un'arteria principale come per esempio la cerebrale media nel suo ingresso nel parenchima cioè mentre passa attraverso l'aracnoide, l'escissione può portare ad un infarto massivo di tipo ischemico e questo è un aspetto di malignità. Quindi la malignità non deriva soltanto dalle caratteristiche istologiche di un tumore, deriva molto dalla possibilità di escissione/non possibilità di escissione senza rischi e poi esiste la malignità in rapporto alla sede cioè tu puoi avere un glioma di basso grado e se questo glioma di basso grado cresce al livello di un'area clinicamente molto rilevante come per esempio un'area del linguaggio, la sua malignità è legata alla sede sia per i danni che può produrre sul piano funzionale lasciandolo in situ sia per i danni che può produrre nel tentativo di asportarlo. Quindi vedete che probabilmente rispetto ai tumori in altra sede, in altri organi, i tumori cerebrali in senso lato hanno un giudizio di malignità che deve considerare diversi aspetti.

Un altro punto che vale la pena di fare è che noi abbiamo patologie non legate alla crescita neoplastica di per sé, non legate a metastasi ma che sono patologie neurologiche non esclusivamente encefaliche o midollari possono interessare i nervi periferici, possono interessare i muscoli scheletrici o le giunzioni neuromuscolari e che sono legate eziopatogenicamente alla presenza di un tumore in altra sede ma non sono dovute alla crescita neoplastica in una di queste sedi di pertinenza neurologica. Queste sindromi si chiamano paraneoplastiche e sono delle sindromi abbastanza difficoltose da identificare, vale la pena sapere che esistono perchè possono essere anche la spia di tumori che crescono in altra sede. Per esempio una delle prime che sono state associate alla presenza di un tumore in altra sede è la sindrome miastenica di Lambert-Eaton (pronuncia Lambert-iton) che è una sindrome dovuta alla produzione di anticorpi anti canali del calcio voltaggio dipendenti e che comporta questa grande debolezza muscolare dovuta al fatto

che gli anticorpi anti canale del calcio riducono la quantità di calcio che può entrare nella terminazione presinaptica all'arrivo del potenziale d'azione lungo il motoneurone. Questo comporta meno acetilcolina a disposizione del recettore e meno acetilcolina significa meno depolarizzazione e quindi maggiore difficoltà di avere un potenziale d'azione muscolare in un numero di fibre sufficienti per dare un movimento eseguito con forza e allora queste persone sono immobili. Ora è frequente che il tumore polmonare si associa con la sindrome di Lambert-Eaton quindi la diagnosi di sindrome miastenica può essere la via per diagnosticare un tumore del polmone, questo sicuramente è un punto importante che vi può essere di utilità. La stessa cosa per la miastenia gravis che invece è dovuta ad autoanticorpi contro i recettori nicotinici può essere una sindrome paraneoplastica di un timoma cioè di un tumore del timo che può essere benigno o maligno e quasi costantemente la miastenia gravis viene diagnosticata prima di fare la diagnosi di timoma per cui se tu fai diagnosi di sindrome miastenica di Lambert-Eaton poi farai la diagnostica per il microcitoma (siete obbligati a farlo) così come se fai diagnosi di miastenia gravis dovrai fare la diagnostica per il mediastino alla ricerca di un timoma cioè dovete farle perchè oramai queste cose si fanno. Naturalmente non lo trovi sempre, non c'è necessariamente il timoma, ci sono persone con miastenia gravis che non hanno il timoma. Ma non sono soltanto queste, alla fine della lezione ne vedremo altre ed alcune sono estremamente rare però sono molte le patologie che possono essere paraneoplastiche. E allora nello spettro dei possibili meccanismi eziopatogenetici bisogna anche considerare le sindromi paraneoplastiche di fronte a una neuropatia o a una degenerazione cerebellare ecc...

Le metastasi cerebrali sono più frequenti rispetto ai tumori benigni. E anche per le metastasi il discorso della loro sintomaticità spesso precedente la sintomaticità del tumore primitivo è importante e questo ricade sempre nel solito discorso cioè una patologia, una lesione del SN ha l'espressività clinica molto superiore in genere in media rispetto all'espressività clinica delle patologie degli altri organi ed apparati e questo sempre dovuto al fatto che hanno funzioni specifiche e non vicariabili molte strutture del sistema nervoso cioè la via piramidale è quella non è vicariabile da altri circuiti, i circuiti del linguaggio sono quelli, le vie sensitive sono quelle cioè i circuiti hanno una specificità per cui non essendo vicariabili la loro lesione diventa clinicamente espressiva. Prendi il fegato ogni punto è vicariabile da un altro punto del fegato o i polmoni o il rene cioè esiste una vicariabilità che per il SN non esiste. Questo però non vuol dire che ciò si esprime sempre perchè noi abbiamo delle ampie zone del cervello (nel tronco encefalo e nel midollo non è così) in cui abbiamo una funzione che è una funzione che non si esprime clinicamente in modo evidente per cui nè il malato si accorge di avere qualche disturbo nè il clinico neurologo si accorge che c'è una lesione e allora queste sono le cosiddette lesioni silenti. Noi sappiamo dalla immissione delle analisi per immagini del parenchima cerebrale che ci sono persone che non sanno di aver avuto un ictus cerebrale e invece hanno degli infarti cerebrali o persone che hanno tante placche di demielinizzazione e non avevano avuto mai disturbo e l'esame neurologico rimane ancora negativo per patologia e questo è dovuto al fatto che queste lesioni sono cadute tutte in zone clinicamente non eloquenti. Quindi è vero però non è un discorso assoluto perchè noi possiamo avere patologie a carico del SN nervoso in particolare nel cervello che non sono clinicamente manifeste. Le metastasi possono essere cerebrali o midollari, più frequentemente sono cerebrali e più frequentemente sono metastasi multiple ma possono anche essere metastasi singole. I tumori primitivi più frequenti sono: i gliomi; i meningiomi; gli schwannomi. I gliomi sono i più frequenti soprattutto negli adulti.

Come vi dicevo prima però le caratteristiche dei tumori variano a seconda dell'età. E allora se voi considerate la vita fino a 70 anni, nei primi 10 anni di vita il picco è prima di tutto tumori della fossa cranica posteriori, nel bambino sono più frequenti quelli in fossa cranica posteriore. E poi il medulloblastoma è il tumore più frequente di tutti, poi l'ependimoma, poi vengono i gliomi e poi c'è il craniofaringioma e i tumori del plessi corioidei. Invece nel giovane adulto cioè nell'età tra i 30 e i 40 anni ecco che i tumori diventano

molto più frequenti a carico degli emisferi cerebrali e i gliomi a basso grado di malignità cioè l'astrocitoma è il tumore più frequente. Vedete che il medulloblastoma non compare proprio più tra i tumori, l'ependimoma è un tumore relativamente raro, compare il meningioma che in età pediatrica non c'è. L'astrocitoma anaplastico è già un glioma a più alto grado ma i più alti gradi di malignità si trovano soprattutto nell'età presenile e senile cioè a cavallo tra i 55 e i 70 anni. Vedete che la sede più frequente è sempre quella degli emisferi cerebrali. Vedete come l'incidenza anche aumenta progressivamente cioè la patologia neoplastica è una patologia che ha questo andamento bimodale, questo è in età pediatrica poi comincia lentamente ad aumentare e poi ha il picco nell'età senile. I tumori più maligni come il glioblastoma sono molto più frequenti in età senile. Il glioblastoma è il più maligno di tutti, poi l'astrocitoma anaplastico, poi l'oligodendroglioma anaplastico e poi le metastasi e il linfoma ecc...

La presentazione dei tumori è un discorso importante perchè è lo strumento attraverso il quale il clinico si rende conto che ci può essere un tumore, ipotizza o diagnostica un tumore. È ovvio e questo in tutti i settori della medicina che più precocemente diagnostichi un tumore e meglio è e quindi bisogna conoscere i meccanismi con cui i tumori del SN si presentano clinicamente. In genere non c'è uno solo di questi meccanismi ma c'è una combinazione di questi meccanismi:

Il primo e più ovvio meccanismo è quello della distruzione tissutale focale. Il tumore cresce in una certa sede e determina o per invasione oppure per compressione (la compressione ovviamente determina un danno, pensate soltanto all'ischemia che una compressione determina) una focale distruzione e quindi di conseguenza darà una sindrome focale. Se il tumore cresce in un territorio clinicamente non eloquente questa distruzione focale non sarà più sufficiente, darà poi segno di sé attraverso altri meccanismi.

L'edema peri-tumorale. Questo può essere un meccanismo molto importante poichè naturalmente l'edema peri-tumorale aumenta la massa. Cioè tu puoi avere una disfunzione legata più all'edema che non alle cellule neoplastiche di per sé. L'edema funziona da massa occupante spazio e quindi determina dei danni di per sé. L'edema per esempio aumenta la pressione intraparenchimale e l'aumento della pressione intraparenchimale incomincia col determinare stasi venosa e prosegue fino a determinare stasi anche arteriosa e quindi ischemia.

Il terzo meccanismo può essere emorragia intra-tumorale. Soprattutto i tumori maligni sono molto vascolarizzati ma la loro vascolarizzazione non ha le caratteristiche del parenchima sano. I vasi neoformati per rifornire diciamo il tumore maligno sono dei vasi ampiamente fenestrati la cui rottura è favorita per cui tu puoi avere un'emorragia intraparenchiale che determina un aumento improvviso della massa e questo aumento improvviso della massa può essere causa anche di una presentazione ictale. Proprio perchè se tu hai una massa che cresce lentamente e che darebbe una sintomatologia ad esordio molto subdolo e a progressione molto lenta ma ad un certo punto sanguina e si fa un ematoma intratumorale, la massa aumenta all'improvviso e quando tu hai un aumento all'improvviso della massa, hai anche di conseguenza la mancanza della possibilità di compensare quell'aumento della massa attraverso tutti i vari meccanismi di compensazione, di adattamento quando la massa cresce lentamente e quindi hai improvvisamente una sindrome che pensi che è un ictus e giustamente lo definisci ictus perchè l'ictus significa colpo cioè esordio improvviso di un deficit neurologico e non è che significa necessariamente ischemico o necessariamente emorragico. Poi puoi solo dire che quella era in realtà una presentazione ictale di un tumore, purtroppo in genere maligno perchè sono i tumori più maligni che si presentano con deficit neurologici ad esordio acuto come nei casi di infarto o di emorragie cerebrali.

Un altro meccanismo è la dislocazione di strutture intracraniche. È il caso per esempio della compressione di una via di deflusso del liquor. Allora prendi il caso di un glioma che cresce all'interno del tronco

encefalico dove la via di deflusso del liquor è rappresentata dall'acquedotto di Silvio che è un dotto molto sottile, tu puoi avere la dislocazione senza averne la distruzione ma puoi averne la dislocazione e questa dislocazione può portare a un impedimento al deflusso. E allora è difficile che tu abbia un tumore nel mesencefalo che non dia segno di sé ma se questo accade cioè che non dà segno di sé, tu puoi avere la presentazione di quel tumore per idrocefalo e allora tu hai come prima presentazione la sindrome da ipertensione endocranica legata proprio all'idrocefalo triventricolare che consegue alla ostruzione per compressione ab estrinseco dell'acquedotto di Silvio, questo è un caso di dislocazione. Oppure invece vi può capitare che tu hai un tumore del polo temporale da un lato e a un certo punto la sua crescita porta a un'erniazione del polo temporale al di sotto del forame ovale cioè al di sotto del tentorio, lateralmente. Il polo temporale si infila sotto il tentorio e va a comprimere il mesencefalo e disloca il mesencefalo controlateralmente. E allora tu puoi avere una sintomatologia mesencefalica non legata ad una patologia mesencefalica ma dalla dislocazione del mesencefalo per via dell'erniazione temporale. E così con questo meccanismo puoi avere diversi tipi di presentazione dei tumori. Quindi anche questo è un meccanismo di presentazione.

L'ipertensione endocranica ovviamente è uno dei meccanismi di presentazione. Ne abbiamo parlato e lo rivedremo di nuovo successivamente perchè l'ipertensione endocranica è causa di danno non solo è pressione di danno ma causa di danno. È causa di danno per tutti gli effetti che l'ipertensione endocranica determina che sono essenzialmente la stasi venosa e poi la stasi arteriosa. Quindi può essere il meccanismo di presentazione.

Molto importante è anche questo ultimo meccanismo, la ipereccitabilità neuronale focale. È estremamente frequente che la presentazione clinica di un tumore sia una crisi epilettica. Questo in quanto il parenchima circostante il tumore è un parenchima in cui la composizione del liquido sia extracellulare sia intracellulare subiscono delle modificazioni avendo come conseguenza una relativa depolarizzazione che come voi sapete comporta ipereccitabilità, meno polarizzata è la membrana plasmatica e più eccitabile è quel neurone. Di conseguenza noi abbiamo in un'altissima percentuale di casi la presentazione con una crisi epilettica. Questa crisi epilettica dovrebbe essere sempre focale proprio per definizione, se io ho un tumore temporale dovrei avere una crisi temporale ma non è sempre così. Cioè tu non devi sospettare che quella crisi epilettica non è legata ad una malattia in sé ma è un'epilessia sintomatica di un tumore non solo quando hai una persona adulta che ha una crisi focale per la prima volta nella sua vita ma anche quando hai una crisi generalizzata per la prima volta nella sua vita. Questo perchè? Perchè capita spesso che la parte di crisi parziale cioè la crisi localizzatoria non sia clinicamente evidente, non risulti, c'è elettricamente ma clinicamente non si vede. Questo perchè come per le sindromi deficitarie, tu puoi avere un infarto in una regione clinicamente non eloquente e non hai deficit clinici, nella stessa maniera se invece di avere la sindrome deficitaria, hai una sindrome epilettica cioè da ipereccitabilità nella stessa zona come non hai deficit neurologici non hai neanche la manifestazione epilettica clinica ma hai la generalizzazione perchè le crisi epilettiche parziali possono generalizzarsi quando, quello che si chiama incendio epilettico, si diffonde a tutto il cervello. Allora tu hai la manifestazione clinica quando hai una diffusione in questo caso è la generalizzazione. Il concetto è che se tu hai una prima crisi epilettica in età adulta o senile in una persona che non ne aveva mai avute prima sia per una crisi generalizzata che per una crisi parziale devi sospettare una patologia che la sottenda.

In generale tutti sappiamo e sappiamo che i tumori determinano sintomatologie che esordiscono lentamente e progrediscono lentamente però da tutto quello che abbiamo appena finito di dire è chiaro che questo non è necessariamente la regola cioè non pensare di poter escludere un tumore quando la

sindrome non esordisce subdolamente e non progredisce lentamente. L'esordio simil-ictale è l'esempio più eclatante.

Questo è un cervello colpito da metastasi multiple. Prima vi dicevo che le metastasi cerebrali possono essere uniche o multiple. È chiaro che in questo caso se ognuna di queste metastasi è sintomatica avremo una sintomatologia riconducibile a molte lesioni. La cosa che vi volevo sottolineare è che vedete a causa della vascolarizzazione del tumore metastatico, vedete queste effusioni? emorragiche come sono estese più o meno al livello di tutte le metastasi. Nel caso delle metastasi questo è ancora più evidente perchè la vascolarizzazione di una metastasi è quella del tumore primitivo, non ha alcuna caratteristica del parenchima cerebrale e quindi il sanguinamento e l'edema sono molto frequenti.

Oggi sicuramente è meno critico che noi siamo abili localizzatori del tumore che sospettiamo dato che in termini di localizzazione la diagnostica per immagini possiede oggi parte importantissima ma questo non vuole dire che la clinica sia diventata inutile perchè la correlazione clinico-radiologica è fondamentale. Cioè dire che "c'è un tumore frontale" non è importante come dire "c'è un tumore frontale che può determinare afasia di broca". Tu puoi avere un tumore frontale che determina afasia di broca o che non determina afasia di broca. Questo non è soltanto un punto importante per la patologia neoplastica, è importante anche per la patologia ischemica. Se tu hai un'analisi per immagini che ti dice che c'è un territorio infartuato al livello parietale per esempio destro ma tu stai avendo una sindrome che localizzi al livello frontale sinistro, questa immagine non mi dà conto della clinica. Quindi è importante che tu abbia la tua sede di localizzazione basata sugli elementi clinici e questo anche per le scelte terapeutiche. Metti il caso che tu fai una diagnosi di oligodendroglioma che è tra i gliomi più benigni e questo oligodendroglioma ha una sede frontale sinistra, la correlazione per la decisione chirurgici cioè lo devono togliere o non lo devo togliere è fondamentalmente basata sulla clinica perchè se questo è in correlazione con i centri del linguaggio allora tu dici che è meglio tenerlo che toglierlo perchè forse conserverà il suo bassissimo grado di malignità anche per anni o decenni e allora è meglio che se lo tiene perchè probabilmente la escissione completa o il tentativo di escissione completa comporterebbe un'afasia. Quindi gli aspetti clinici rimangono molto importanti anche se noi ovviamente conosciamo il grande valore localizzatorio dell'analisi per immagini.

E allora dobbiamo più o meno sapere queste cose che voi ormai sapete cioè se un tumore se cresce a spese di un lobo frontale la sindrome correlabile può essere: una demenza frontale; turbe della statica e della marcia. La sindrome astasica o abasica frontale perchè il lobo frontale è connesso con il cervelletto cioè ci sono le vie fronto-cerebellari che servono per mantenere l'equilibrio per cui tu puoi avere un'atassia frontale, il caso caratteristico dove tu cadi all'indietro; Si può determinare la liberazione di questi automatismi motori primitivi come la prensione involontaria (quella che si chiama anche grasp reflex), il segno di suzione, il segno di Epstein che è il segno del muso per cui il muso viene contratto quando tu batti sopra il labbro superiore; E poi i disturbi piramidali (emiparesi, emiplegia, monoplegia); l'afasia di broca nel caso in cui il tumore sia localizzato nel lobo frontale dell'emisfero specializzato nel linguaggio; e poi crisi epilettiche. Tu puoi avere crisi epilettiche generalizzate, crisi epilettiche avversative cioè per esempio tu hai un tumore del lobo frontale sinistro, se hai la crisi epilettica avrai la rotazione della testa e degli occhi controlateralmente cioè mentre nelle sindromi lesionali deficitarie tu hai un infarto o un'emorragia frontale sinistra voi sapete che la testa e gli occhi guardano la lesione ma se hai una crisi epilettica frontale sinistra per un tumore invece la testa e gli occhi guardano controlateralmente perchè diventa un emisfero prevalente sull'altro, lo sbilanciamento è a favore del lobo con il tumore durante la crisi epilettica che è la crisi avversativa; Oppure puoi avere crisi motorie, queste che si chiamano jacksoniane perchè Jackson è stato quello che ha descritto la rappresentazione dell'emisoma sulla corteccia motoria e jacksoniana perchè segue nella sua espansione, nella sua progressione proprio la rappresentazione dell'emisoma sulla corteccia

motoria. Quindi per esempio se inizia dalla mano, dal momento che la mano è vicina ai muscoli della faccia e della lingua e tu hai un'estensione lungo la corteccia della crisi epilettica, che cosa succederà? non succederà che per arrivare alla faccia deve salire lungo l'avambraccio, la spalla, il collo e poi vai alla faccia ma salta direttamente alla faccia. Così come arriva eccezionalmente ma arriverebbe per ultimo alla gamba e al piede perchè rispetto alla mano è molto distante. Si chiama Jacksoniana anche marcia Jacksoniana questa progressione che è proprio rappresentativa dell'homunculus di Penfield e si chiama marcia jacksoniana che non è un modo di camminare; E poi l'anosmia perchè il tratto olfattivo passa sotto il lobo frontale per cui se tu hai un tumore frontale della base del lobo frontale hai molto facilmente la distruzione del tratto olfattivo ed è una condizione per avere anosmia omolaterale al tumore, difficilissimo sul piano semeiologico da esplorare perchè gli odori diffondono e quindi se tu ce l'hai monolaterale devi instaurare tutta una serie di provvedimenti per bloccare la comunicazione tra le narici anche sul retrofaringe e questo richiede un tempo che oggi non si dedica più a questa esplorazione.

I tumori del lobo temporale danno segno di sè in rapporto a quelle che sono le funzioni del lobo temporale. Funzioni monolaterali cioè per un tumore di un solo lobo temporale quindi non troverete la perdita della memorizzazione. E avremo: disturbi del comportamento; disturbi del campo visivo; afasia di Wernicke se è interessato l'emisfero cerebrale specializzato; Epilessia con crisi molto caratteristiche: crisi uncinate, crisi psicomotorie, stati onirici tipo per esempio il déjà vu (pronuncia dejaviu) oppure il jamais vu (jameviu) sempre già visto o mai visto, cioè questi stati epilettici di epilessia parziale semplice.

Per i tumori del lobo occipitale: disturbi del campo visivo; allucinazioni visive; agnosia visiva quando il tumore è bilaterale

I tumori del lobo parietale determineranno: (aprassia e sindrome di Gerstmann sono legate all'emisfero specializzato nel linguaggio) Aprassia; sindrome di Gerstmann (pronuncia Gherman) che è una sindrome cognitiva caratterizzata da 1) agnosia destra-sinistra (persone che possono perdere la capacità di dire qual è destro e qual è sinistro però tu dici per esempio tocchi l'orecchio destro con la mano sinistra e questi si toccano ad esempio con l'orecchio sinistro con la mano sinistra oppure l'orecchio con la mano destra), 2) agnosia digitale (cioè la perdita della capacità di denominare le dita della mano, ammesso che le sapessero nominare prima), 3) agrafia ed acalculia. Questa è la sindrome di Gerstmann che è caratteristica delle lesioni parietali dell'emisfero specializzato nel linguaggio che come sappiamo in genere è il sinistro; possiamo avere emisomatoagnosia cioè che non riconosci più una metà del corpo, la ignori completamente al punto certe volte che una persona pettina solo una metà della sua testa e l'altra metà la lascia completamente spettinata; Anosagnosia e casomai ha un'emiplegia sinistra però se tu gli chiedi di muovere il braccio sinistro o la gambe sinistra, lui ti risponde di sì anche se ha gli arti completamente plegici cioè la agnosia del suo deficit neurologico; aprassia monolaterale o bilaterale, aprassia dell'abbigliamento, aprassia costruttiva e queste sindromi sono tipiche dell'emisfero controlaterale cioè in genere il destro (si riferisce all'emisomatoagnosia, anosagnosia, aprassia); (queste che dice ora invece sono legati ad entrambi gli emisferi) Poi puoi avere disturbi campimetrici (i disturbi campimetrici li abbiamo trovati nel lobo temporale, li ritroviamo nel lobo parietale e li ritroviamo ovviamente nel lobo occipitale perchè la via percorre tutti questi lobi tranne il lobo frontale); Emianestesia epicritica ovviamente perchè nel lobo parietale c'è la corteccia sensitiva per la sensibilità somatica; E poi crisi epilettiche che possono essere caratterizzate da sensazioni critiche, di breve durata, anche con una marcia Jacksoniana, di sensazioni senza stimolo che possono essere sensazioni in genere sono sensazioni spiacevoli che possono partire dalla mano e poi rimanere localizzata alla mano oppure invece estendersi ad altre parti dell'emicorpo secondo questo criterio della espansione ma sempre nel rispetto della rappresentazione somatica della sensibilità.

I tumori del tronco encefalico determinano: Disfunzioni dei nervi cranici ovviamente qui ci sono i nuclei dei nervi cranici; paralisi dello sguardo verticale sono soprattutto i tumori del tegmento che determinano questa paralisi verticale; nistagmo per interessamento delle vie vestibolo-cerebellari; atassia con mioclonie per interessamento delle vie sia afferenti che efferenti dal cervelletto; ipostenia degli arti perchè le vie di moto passano di là; E poi facilmente idrocefalo ostruttivo per compressione dell'acquedotto di Silvio o del quarto ventricolo.

I tumori del cervelletto determinano: posizione coatta del capo cioè questa infatti queste persone camminano così come se stessero in processione perciò si chiama atteggiamento processionale; nistagmo; vertigini; atassia degli arti e del tronco poi dipende da se il tumore è vermiano oppure è emisferico.

Ipertensione endocranica: il punto importante è questo qua cioè ciò che aumenta di volume nel cranio cioè che siano cellule neoplastiche, che sia liquor, che sia sangue, che sia acqua come nell'edema, il comportamento della pressione endocranica è questa qui (mostra la figura). Data la fragilità del parenchima cerebrale, il cervello non poggia su niente, galleggia cioè è come una boa nel mare e con i nostri movimenti si muove, non urta contro parti ossee del cranio proprio perchè il suo peso specifico gli consente nel liquor di galleggiare e questo è molto importante. Inoltre la pressione endocranica fisiologica è estremamente bassa. Il punto importante è che se il volume del contenuto intracranico aumenta (tumori, accumulo di liquor, sangue o acqua come nell'edema) vedete che per un notevole aumento del volume intracranico la pressione rimane immodificata, questo perchè ci sono molti meccanismi di compenso, riduzione del liquor ventricolare, riduzione degli spazi subarcoidei, riduzione delle cisterne, riduzione anche della massa sanguigna ma c'è un volume critico al di sopra del quale per ogni piccolo incremento di volume si ha un grande incremento della pressione per cui da quel momento in poi è esponenziale l'incremento della pressione. Questo è il motivo per cui i primi segni di ipertensione endocranica vanno valutati come un'emergenza perchè per i successivi incrementi di volume ci sarà un grande incremento della pressione e allora voi potete avere il decesso di una persona in tempi brevi lungo la sindrome da ipertensione endocranica. Uno dei meccanismi con cui si determina ipertensione endocranica è l'edema. L'edema nel caso dei tumori diversamente da quello che diremo nella prossima sulla malattia cerebro-vascolare ischemica, è un edema vasogenico cioè un edema che riconosce il suo meccanismo nella perdita del funzionamento o nell'alterazione del funzionamento della barriera ematoencefalica e che è opportuno che voi capiate che cos'è. Dal punto di vista cellulare la BEE è il risultato della combinazione dell'attività di due cellule. Una cellula è la cellula endoteliale che sta intorno ai capillari e l'endotelio del SN è un endotelio continuo mentre in tutti gli altri tessuti l'endotelio è discontinuo cioè ci sono delle fenestrazioni nei capillari per cui se voi fate un'iniezione di Blu Evans (è un colorante vitale) che diffonde voi colorate di blu tutti gli organi tranne il cervello proprio perchè l'endotelio è continuo e non lascia passare e l'unica parte che si colora di blu nell'encefalo è la regione ipotalamica. Quindi la prima componente fondamentale è la presenza di questo endotelio continuo lungo il capillare. La seconda presenza fondamentale è il pedicello dell'astrocita. L'astrocita riveste con i suoi pedicelli completamente il capillare e questo significa che tutta questa costellazione - io non entro proprio nel dettaglio - di canali, recettori e trasportatori sono fondamentali per il passaggio di qualunque sostanza attraverso la barriera cioè la barriera essendo fatta di due cellule, il glucosio per arrivare ai neuroni deve passare attraverso l'endotelio da una parte e poi dall'altra e poi deve entrare negli astrociti e poi deve uscire dagli astrociti e allora può entrare nei neuroni. Dal momento che le membrane plasmatiche non sono permeabili al glucosio ma sono impermeabili al glucosio, c'è bisogno del trasportatore e quindi il glucosio deve legarsi e slegarsi diverse volte al trasportatore per passare attraverso la membrana. Per l'acqua è esattamente la stessa cosa, le membrane non sono permeabili all'acqua. L'acqua passa insieme con altre sostanze soprattutto ioni sempre attraverso dei canali specifici. Inoltre ci sono i trasporti mediati e sono quelli come il glucosio e i trasporti attivi. La



differenza è che i mediati richiedono un trasportatore ma non richiedono energia mentre i trasporti attivi richiedono energia. La conseguenza è che vi potete immaginare sul caso in cui si rompe la parete per un processo infiammatorio ma soprattutto per un processo neoplastico. Nel caso in cui non ci sia proprio parete come nel caso di un tumore maligno, vi potete immaginare la perturbazione dell'omeostasi interna al parenchima cerebrale.

Vi avevo anticipato che il discorso dell'epilessia sintomatica dei tumore è un discorso molto importante. Infatti un terzo dei pazienti con tumore cerebrale soffre di epilessia e le crisi possono essere focali o generalizzate. Nei tumori che causano epilessia una crisi è il sintomo di presentazione addirittura del 90% dei tumori temporali, dell'80% dei tumori frontali e del'50% dei tumori parietali. Allora ricordatevi, una crisi epilettica in una persona non epilettica è un probabile sintomo di presentazione di tumore.

Parliamo un momento di trattamento:

un esempio di terapia sintomatica: la terapia della crisi epilettica di un malato che ha un tumore cerebrale. Quando parleremo di epilessia, in particolare quando vi accennerò all'epilettogenesi, vedrete che un meccanismo importante di epilettogenesi e l'aver avuto crisi cioè le crisi ripetute rendono epilettico il cervello. Questo che significa? Che è molto importante prevenire le crisi e quindi eventualmente anche iniziare una terapia antiepilettica prima dell'inizio delle crisi quando il tumore sia diagnosticato per esempio in una delle sede in cui la incidenza di crisi epilettiche è molto elevata. Prendi un tumore del lobo temporale, 90% di presentazione con crisi epilettica, tu puoi da quello che la crisi temporale aggrava l'epilessia del lobo temporale, non è un evento solo espressione di patologia, è un circolo vizioso, è il meccanismo con cui un bambino che ha le crisi febbrili, le convulsioni febbrili che di per sè è un fatto benigno ma se le convulsioni febbrili si ripetono ad alta frequenza il cervello di quel bambino rischia di diventare epilettico perchè ha avuto le convulsioni febbrili. Quindi le convulsioni, le crisi vanno prevenute non solo curate anzi curarle quando è in corso non serve assolutamente a niente. Questo è un esempio di terapia sintomatica ma è chiaro che un'altra terapia sintomatica molto importante di una patologia tumorale è quella del dolore. L'ipertensione endocranica determina una delle cefalee più insopportabili che ci sia, è gravativa, ti sembra di avere una macigno sulla testa che ti rende impossibile la vita. È chiaro che la terapia fondamentale è la terapia dell'ipertensione endocranica se la puoi attuare però in attesa o se non riesci ad ottenere un remissione della sindrome da ipertensione endocranica bisogna con qualunque farmaco cercare di ottenere la remissione del dolore nel nostro malato.

Poi la terapia radiante. La terapia radiante non è soltanto sostitutiva della chemio o della chirurgia ma può essere aggiuntiva e molto spesso addirittura la terapia radiante precede la chemio e la chirurgia per ottenere una riduzione della invasività del tumore e poi si interviene.

La chemioterapia. I farmaci che più si usano per i tumori cerebrali sono le nitrosouree e il temozolomide

E poi la terapia chirurgica di cui sicuramente vi hanno parlato (si riferisce ai neurochirurghi)

Il comportamento nel caso dei gliomi segue dei algoritmi che sono un pò diversi. Cioè se noi abbiamo una diagnosi di glioma di basso grado perchè attraverso l'insieme dei dati e la risonanza che noi abbiamo fatto ci dice che è di basso grado di malignità e allora noi possiamo mandare in chirurgia. La decisione di andare o meno in chirurgia è fondamentale clinica. E allora noi possiamo decidere che è meglio fare una resezione completa perchè non si corrono rischi di danno chirurgico del cervello oppure invece soltanto una biopsia o una resezione parziale. La conclusione dell'esame istologico è che effettivamente è un glioma di basso grado in entrambi i casi. Se abbiamo fatto una resezione completa, noi al di sotto dei 45 anni lo teniamo in

osservazione e non facciamo altro mentre al di sopra dei 45 anni è consigliato di considerare la terapia radiante e questo perchè noi sappiamo che i gliomi tendono a malignizzare cioè dire tu hai un astrocitoma di II grado che è bassa malignità oppure di I grado che è ancora più bassa malignità, non vuole assolutamente dire che tra 5 anni non sarà invece un glioblastoma multiforme cioè massimo grado di malignità. Questo giustifica il fatto che puoi tenere in serbo le radiazioni proprio per evitare la crescita nel caso in cui ti accorgi che sta malignizzando (insomma fai la radioterapia per eliminare le eventuali cellule neoplastiche rimaste perchè altrimenti riformano il tumore e può diventare anche più maligno). Se invece fai una biopsia o una resezione parziale e ottieni lo stesso risultato istologico puoi avere due comportamenti a seconda che ci siano o non ci siano deficit. Se non ci sono deficit ti comporti come se avessi fatto la resezione completa. Se invece è sintomatico e allora tu puoi cercare di ridurre al massimo il rischio della crescita neoplastica ulteriore, metti il caso che ti determina afasia o un disturbo del campo visivo e allora può essere indicata la radioterapia. Questo nei casi in cui hai fatto una biopsia o una resezione parziale proprio perchè l'intervento era a rischio.

Se invece tu hai un glioma maligno che si è presentato attraverso disturbi vari che possono essere crisi epilettiche, cambiamenti comportamentali, deficit neurologici e arrivi alla diagnosi attraverso queste analisi per neuroimmagini con il contrasto, tu puoi considerare diverse opzioni come biopsia, resezione parziale, resezione totale (ma se tu hai un glioma maligno la resezione totale è una pura illusione quindi sarà sempre parziale) oppure invece non fai proprio niente. Se comunque hai fatto almeno la biopsia puoi raggiungere questa diagnosi più precisa cioè che ti ritrovi di fronte ad un glioblastoma multiforme (IV grado), astrocitoma anaplastico (III grado), oligodendroglioma anaplastico (III grado) oppure oligoastrocitoma anaplastico (III/IV grado). In tutti questi casi tu consideri la terapia radiante con una irradiazione focale a 60 Gy (pronuncia Grey) e poi una terapia adiuvante che può essere una chemioterapia di vario tipo. Ora in questa diapositiva non è considerata la temozolomide perchè è un poco vecchia ma la temozolomide ha preso un notevole spazio nella chemioterapia dei tumori maligni perchè particolarmente ben tollerata. (uno studente chiede perchè si fa la differenziazione istologica se comunque la terapia non cambia. Il prof risponde che prima di tutto con l'esame istologico confermi la diagnosi di glioma ad altro grado di malignità e poi per la prognosi)

Poi ovviamente c'è il trattamento dell'edema e dell'ipertensione endocranica. Ora l'ipertensione endocranica già di per sè può essere ridotta o risolta dalla riduzione chirurgica della massa oppure si può fare la derivazione. Gli steroidi che sono praticamente inutili nell'edema citotossico invece sono estremamente utili nell'edema vasogenico che è l'edema tumorale. Quante persone arrivano con deficit neurologici gravissimi alla diagnosi di tumore e poi con alte dosi di steroidi che possono essere dal metilprednisolone al betamedazone e al desametazone ecc.. queste persone si riprendono magnificamente e rapidissimamente e che cosa significa questo? Significa che molta parte della sintomatologia era legata all'edema e naturalmente tutto questo vantaggio anche sapendo che non è terapia del tumore, tu lo puoi utilizzare anche ammesso che una persona ha tre mesi di aspettativa di vita perchè è una cosa completamente diversa passare i tre mesi con gravissimi deficit neurologici o passarli in buone condizioni neurologiche. Quindi sono un ausilio straordinario nella terapia. E poi le soluzioni iperosmolari cioè il mannitolo e il glicerolo che aiutano sia per il trattamento dell'edema vasogenico sia per il trattamento dell'edema citotossico. Edema citotossico che ci può essere anche nei tumori attraverso il meccanismo per cui l'edema induce ischemia e l'ischemia comporterà un edema citotossico e di conseguenza avrai un edema misto che in parte è vasogenico e in parte citotossico.

E poi il trattamento delle epilessia. Tu userai dei farmaci antiepilettici indicati per l'epilessia parziale con successiva generalizzazione e i più usati sono il valproato, la carbamazepina, la fenitoina e il levetiracetam.

Per le metastasi la terapia è in genere la panirradiazione encefalica cioè non la irradiazione focale ma la panirradiazione. La chemioterapia sistemica contro il tumore primitivo. Nei casi di metastasi unica si può anche pensare di asportare la metastasi. Nel caso in cui tu abbia una meningite carcinomatosa cioè metastasi leptomeningee soprattutto di emopatie maligne come per esempio le leucemie e allora il trattamento è l'iniezione intratecale cioè nello spazio subaracnoideo del metotrexate.

Nel caso in cui si abbiano compressioni maligne del midollo spinale quello che si può fare sostanzialmente è lo stesso cioè gli steroidi, la radioterapia, la chemioterapia sistemica, la chirurgia decompressiva e poi la terapia del dolore e in questo caso il dolore non è il dolore da ipertensione endocranica cioè questo è il vero dolore neuropatico che tu puoi avere per una compressione midollare.

Ovviamente le terapie contro la crescita neoplastica hanno alti rischi di tossicità e quindi di complicanze: Noi abbiamo tossicità da radiazioni; poi complicanze da chemioterapia soprattutto il cisplatino e taxolo che danno tinnito, ipoacusia, neuropatia sensitiva, poi fluorouracile e citarabina che danno atassia cerebellare e poi la vincristina che dà ileo acuto e neuropatia sensitivo-motoria.

(mette la slide sulle sindromi paraneoplastiche e dice che si ferma qui perchè queste sono di interesse soprattutto specialistico)