

**Meccanismi eziopatogenetici delle  
malattie del Sistema Nervoso**

**Prof. Roberto Cotrufo  
2010**

**Quali sono gli agenti causali  
riconosciuti  
nell'eziopatogenesi delle  
malattie del Sistema Nervoso  
e dell'apparato neuro-  
muscolare?**

R.Cotrufo,2010

## **Eziopatogenesi delle malattie del Sistema Nervoso e dell'apparato neuro-muscolare**

- Tumori e sindromi paraneoplastiche
- Infezioni virali, non virali, sarcoidosi
- Malattie cerebro-vascolari
- Traumi cranio-cerebrali, spinali e dei nervi periferici
- Malattie immuno-mediate del SNC, periferico e neuro-muscolare.
- Malattie ereditarie
- Malattie dismetaboliche, carenziali, tossiche e iatrogene
- Malattie cromosomiche
- Anomalie dello sviluppo del Sistema Nervoso
- Il problema delle malattie "degenerative sporadiche" e dei disturbi "funzionali"

R.Cotrufo, 2009

## **Tumori intracranici ed intraspinali Sindromi paraneoplastiche**

Epidemiologia negli USA

Nel 1996 morti da tumori cerebrali primitivi= 4,5% dei morti da cancro

Nel 1996 morti da metastasi cerebrali= 25% dei morti da cancro

Tumori cerebrali 2° causa di morte per patologia intra-cranica dopo gli ictus

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

L'incidenza annuale di tutti i tumori cerebrali risulta  $46/10^5$

L'incidenza annuale dei tumori cerebrali primitivi  $15/10^5$  con un indice di mortalità, per i maligni, pari a  $6/100000$

Neoplasie sistemiche possono avere un effetto remoto, paraneoplastico, sul SN del tutto indipendente dall'effetto compressivo, infiltrante o metastatico.

R.Cotrufo,2010

## Alterazioni della circolazione liquorale e sindrome da IEC

### Meccanismi

- **Massa intra o extra-cerebrale** (tumori; infarti massivi con edema; contusioni; emorragie parenchimali, subdurali o extradurali; ascessi)
- **Rigonfiamento cerebrale generalizzato** (stati anossici; insufficienza epatica acuta; encefalopatia ipertensiva; sindrome di Reye)
- **Ipertensione venosa** (insufficienza cardiaca; ostruzione delle vene mediastiniche superiori e giugulari; trombosi venosa cerebrale)
- **Ostacoli al flusso o al riassorbimento del LCS** (idrocefalo da meningite infettiva, carcinomatosa, granulomatosa o post-emorragica; dilatazione prevalente degli spazi sub-aracnoidei)
- **Processo patologico che espande il volume del LCS** (meningiti; emorragie sub-aracnoidee oppure aumento del liquor come nei rari tumori dei plessi corioidei)

R.Cotrufo,2010

## Infezioni non virali del SN

1. Infezioni piogeniche o batteriche
  - Tromboflebite settica
  - Meningite batterica
  - Ascesso cerebrale
  - Ascesso epidurale
  - Empiema sottodurale
2. Infezioni granulomatose del SN
  - Tubercolosi
  - Sifilide
  - Sarcoidosi
  - Lebbra
3. Altre infezioni da parassiti, vermi e funghi (echinococchi, cisticercosi, trichinosi, ecc.)
4. Toxoplasmosi

R.Cotrufo,2010

## **Malattie del SN da esotossine batteriche**

1. Tetano
2. Difterite
3. Botulismo

R.Cotrufo,2010

## **Infezioni virali del Sistema Nervoso**

1. Poliovirus e motoneuroni spinali
2. Virus Varicella-Zoster e gangli sensitivi
3. Virus rabbico e cellule di Purkinje
4. Herpes Simplex e necrosi del lobo temporale
5. HIV1 e HIV2 e focolai multipli di necrosi a livello cerebrale
6. Citomegalovirus
7. Epstein-Barr virus

R.Cotrufo,2010

### **Infezioni virali sub-acute e croniche che simulano una malattia degenerativa**

1. Panencefalite sclerosante sub-acute
2. Encefalite sub-acute da morbillo con immunosoppressione
3. Panencefalite progressiva rubeolica
4. Leucoencefalite multifocale progressiva e immunodeficienza
5. Encefalite letargica di Von Economo o malattia del sonno

R.Cotrufo,2010

### **Encefalopatie spongiformi trasmissibili (malattie da prioni della specie umana)**

- Encefalopatia spongiforme sub-acute (CJD)
- Sindrome atassica familiare (GSSD)
- Insonnia familiare fatale
- Kuru

R.Cotrufo,2010

## **Malattie cerebro-vascolari**

Rappresentano circa il 50% delle patologie del SN

Sono tra le prime 3 cause di morte con le cardiopatie ed il cancro

Sono la 1° causa di invalidità permanente

4/5 degli ictus sono ischemici

1/5 sono emorragici (intraparenchimali o subaracnoidei)

R.Cotrufo,2010

## **Malattie cerebro-vascolari**

Definizione: MCV comprende qualsiasi alterazione cerebrale (leggi encefalo-midollare) derivante da un processo patologico dei vasi sanguigni.

Per processo patologico si intende qualsiasi alterazione del cuore, dei vasi sanguigni (arteriosi e venosi) e della crasi ematica che comporti ischemia o emorragia cerebrale.

Caratteristica, non patognomonica, è la sindrome ictale, definibile come un deficit neurologico focale improvviso, non convulsivo.

R.Cotrufo,2010

## Traumi cranio-cerebrali e spinali

I traumi sono la principale causa di morte nelle persone di età inferiore a 44 anni e circa la metà di queste morti è dovuta a lesioni della testa.

Il problema della fisiopatologia della commozione cerebrale nei traumi cranici chiusi (non penetranti).

La frequente dissociazione tra assenza di fratture e presenza di danno encefalo-midollare.

R.Cotrufò,2010

## Ematoma intracranico traumatico

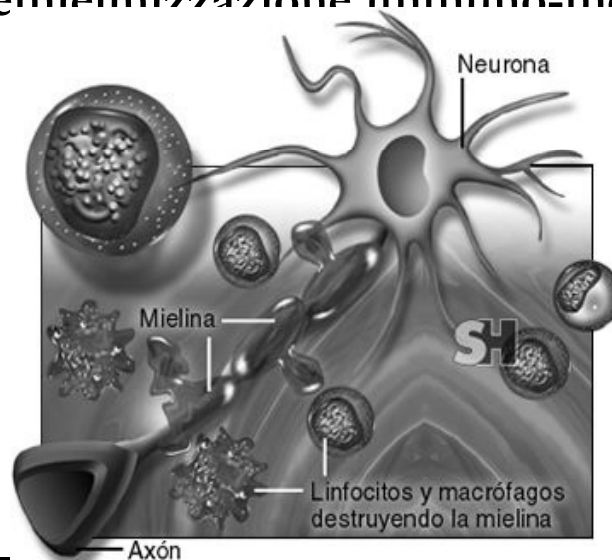


## Malattie immuno-mediate del SNC, del SNP e del muscolo scheletrico

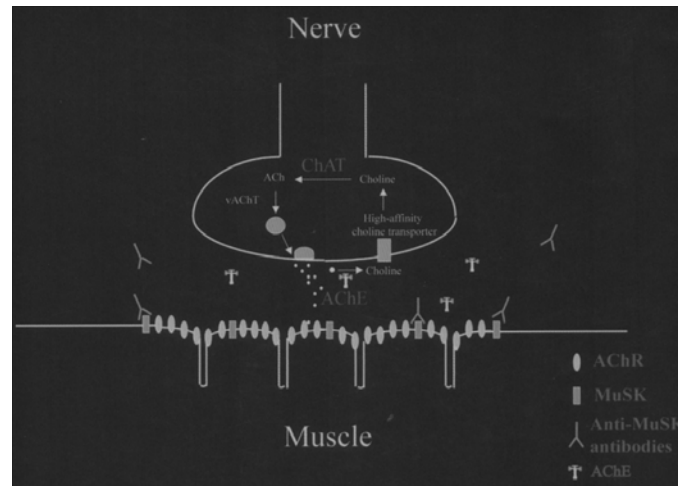
- Sclerosi Multipla
- Poliradicolonevrite sub-acuta benigna
- Nevrite motoria multipla
- Poliradicolonevrite cronica
- Miastenia gravis
- Polimiosite e dermatomiosite

R.Cotrufo,2010

## Demielinizzazione immuno-mediatata



## Placca neuromuscolare in caso di Miastenia Gravis



## Malattie genetiche del Sistema Nervoso DNA nucleare e mitocondriale

Con l'avvento della neurochimica e della genetica molecolare si è proceduto alla identificazione di così tante malattie ereditarie (circa 6.000 catalogate da Mc Kusick) che è divenuto difficile tenere a mente i loro nomi, il gene mutato, il cromosoma imputato, il nome dell'enzima o della proteina alterata o non espressa, la sindrome clinica del fenotipo, anche perché la relazione genotipo-fenotipo non è assolutamente costante.

Compito del neurologo è principalmente identificare il fenotipo clinico e mirare le analisi biochimiche e genetiche alla ricerca delle possibili mutazioni. Quindi estendere le analisi ai genitori e definire trattamento, se possibile, prognosi, sempre; infine offrire una consulenza genetica clinica alla famiglia.

## **Malattie genetiche del Sistema Nervoso DNA nucleare e mitocondriale**

Il SN è colpito da malattie genetiche più di qualsiasi altro apparato per la gran quantità di geni coinvolti nel suo sviluppo (circa 1/3 di tutti i geni del genoma umano).

Se si considerano le malattie genetiche che colpiscono il SN, il muscolo scheletrico, l'occhio e l'orecchio, queste rappresentano 80-90% di tutte le malattie genetiche.

Vanno distinte le malattie genetiche in senso stretto da quelle in cui si eredita la predisposizione ad ammalarsi (patologie multifattoriali) e da quelle in cui ci sono aberrazioni cromosomiche.

Se tutte le patologie genetiche sono familiari, non tutte le patologie familiari sono genetiche (fattori ambientali condivisi quali virus, carenze alimentari, affezioni non genetiche della madre, infezioni trasmesse per via sessuale).

---

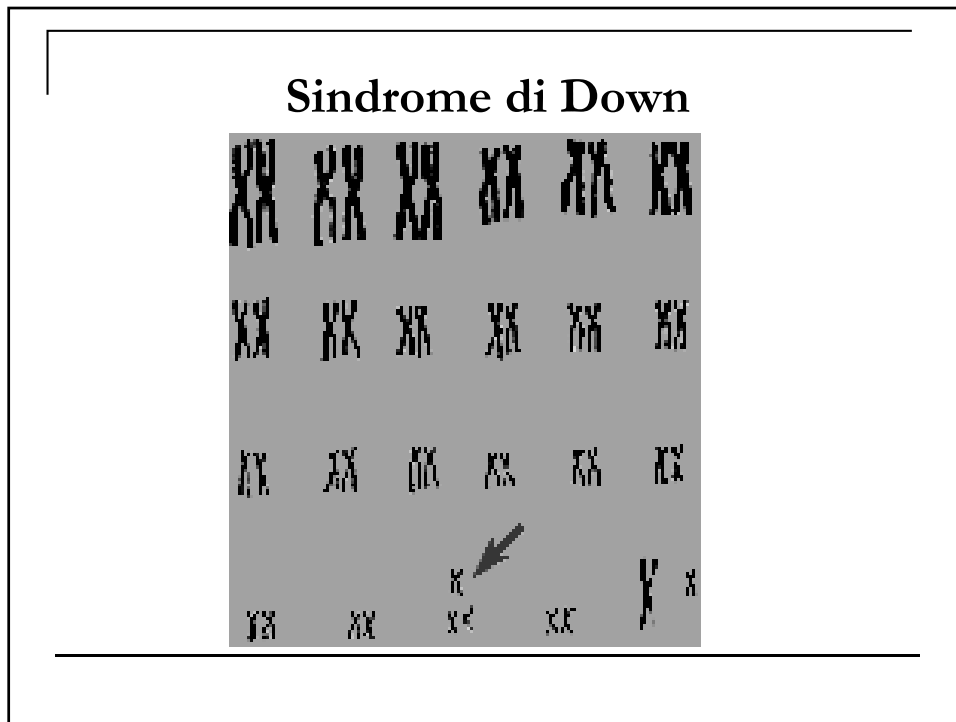
R.Cotrufo,2010

## **Malattie del genoma DNA nucleare e mitocondriale**

- Patologie monogeniche a trasmissione mendeliana
- Patologie multifattoriali
- Aberrazioni cromosomiche
- Malattie mitocondriali a trasmissione materna quasi esclusiva

---

R.Cotrufo,2010



**Afezioni metaboliche acquisite che alterano il SNC, il SNP e il muscolo scheletrico**

- Da alterato metabolismo intermedio
- Disendocrine
- Tossiche
- Carenziali
- Iatrogene

## Principali encefalopatie dismetaboliche, da tossici endogeni, carenziali

### Encefalopatie tossiche:

- epatica
- renale
- ipercapnica

### Encefalopatie dismetaboliche

- da alterato metabolismo glicidico
- da alterato equilibrio idro-elettrolitico
- da ipossiemia

### Encefalopatie carenziali:

- da deficit di tiamina (vit B1)
- da deficit di piridossina (vit B6)
- da deficit di cobalamina (vit B12)
- da deficit di tocoferolo (vit E)

## Introduzione alle encefalopatie tossiche e dismetaboliche

- Causano disturbi aspecifici del comportamento inducendo disfunzione di varia gravità della sostanza reticolare ascendente attivante (e quindi alterando la vigilanza) e della corteccia cerebrale (e quindi alterando i contenuti di coscienza)
- Causano altri disturbi del sistema nervoso, spesso in senso inibitorio ed eccitatorio insieme
- Causano disfunzioni reversibili, entro certi limiti di gravità
- Sono instabili potendo recidivare e rimettere in relazione con fattori precipitanti
- Esiste un fattore soglia che varia con le ricadute di encefalopatia

## Generalità sulle encefalopatie tossiche e dismetaboliche

Rilievi neurologici utili per sospettarle:

- alterazione del ritmo sonno-veglia
- disturbi del comportamento
- deficit cognitivi, specie disturbi dell'attenzione selettiva e della abilità di processare informazioni
- disturbi della coscienza, dal delirio al coma

Rilievi neuro-oftalmologici utili per la diagnosi clinica:

- riflesso fotomotore e riflessi oculo-vestibolari conservati, anche in corso di coma, in tutte le encefalopatie tranne che in caso di grave ipossiemia

## Malattie dello sviluppo del sistema nervoso

- Malformazioni: in genere dovute a disturbi endogeni della citogenesi e della istogenesi nella prima metà della gestazione
- Danni non malformativi: in genere dovuti ad agenti esogeni nella seconda metà della gestazione
- Principi generali: 1. l'anomalia del SN è spesso accompagnata da anomalie di altre strutture (occhio, orecchio etc); 2. l'anomalia presente alla nascita non dovrebbe essere evolutiva; 3. gravidanza e parto dovrebbero essere stati fisiologici; 4. se l'anomalia è familiare, l'eziologia è probabilmente genetica, ma non necessariamente; 5. molte condizioni teratologiche provocano aborti spontanei e quindi non vengono riconosciute; 6. il nato prematuro di basso peso è molto più esposto a patologie perinatali dello sviluppo post-natale del SN.
- Agenti eziologici: 1. mutazione genica nello 0,22% dei nati vivi; 2. aberrazioni cromosomiche; 3. fattori esogeni (virus, radiazioni, tossine); 4. alterazioni della circolazione sanguigna; 5. cause non determinate nel 60% dei casi.

R.Cotrufo,2010

## Quali sono le malattie per le quali l'eziopatogenesi è tuttora sconosciuta?

R.Cotrufo,2010

### Il problema delle malattie “degenerative” sporadiche

#### Capitolo delle affezioni ad eziopatogenesi sconosciuta

Atrofia e degenerazione sono processi uguali o diversi?

L'Apoptosi, o morte cellulare programmata senza lasciare traccia (morte pulita), può dare conto dell'atrofia.

La degenerazione è diversa: consiste in un processo patologico che porta a distruzione elementi del tessuto con accumulo di prodotti di distruzione non di degradazione fisiologica, che induce fagocitosi e reazione gliale (SNC) o fibrosi (muscolo e nervo periferico)

Molte malattie “degenerative” sono state interpretate eziologicamente, legate a mutazioni, ad alterazioni metaboliche, tossiche, nutrizionali, da virus lenti, da prioni e sono uscite da questo capitolo.

#### Caratteristiche cliniche generali

Esordio insidioso tardivo, decorso progressivo, prolungato, con manifestazioni bilaterali, ma in genere asimmetriche, dei deficit funzionali e delle lesioni, con coinvolgimento selettivo dei sistemi neuronali anatomicamente e fisiologicamente correlati.

R.Cotrufo,2010

**Quali sono i meccanismi proposti  
per i disordini funzionali, critici o  
cronici, senza alterazioni  
anatomiche?**

**Epilessia primaria, amnesia  
globale transitoria, aura  
emicranica, paralisi periodiche,  
etc? Le alterazioni dell'eccitabilità**

R.Cotrufo,2010