

**Meccanismi etiopatogenetici
delle malattie del Sistema
Nervoso
2007**

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

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:
 - Malattie da anomalie del foglietto germinale
 - Malattie da tossici esogeni
 - Malattie ereditarie poligeniche
- Il problema delle malattie “degenerative” e dei disturbi “funzionali”

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 intracranica 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 $15/10^5$

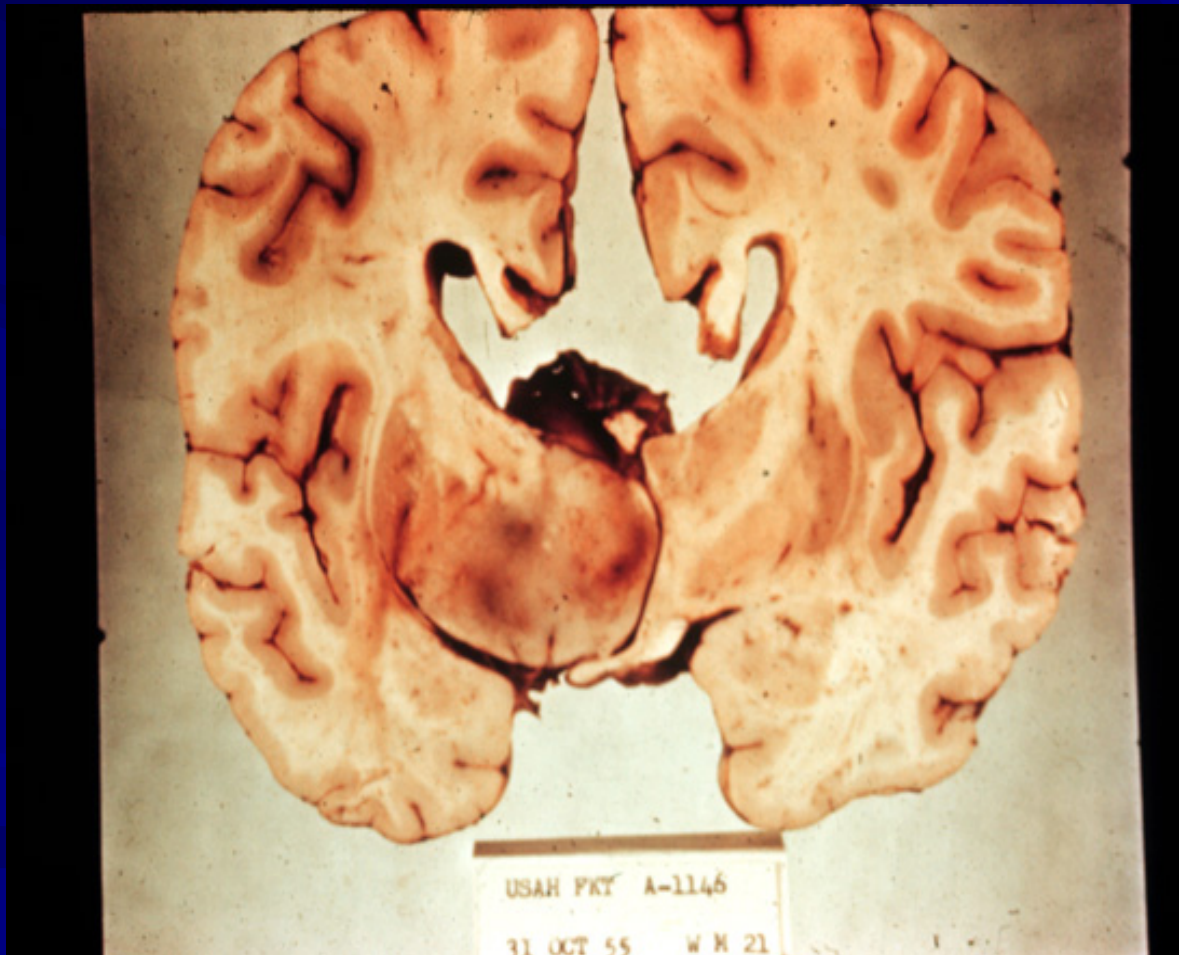
Tumori intracranici ed intraspinali

Sindromi paraneoplastiche

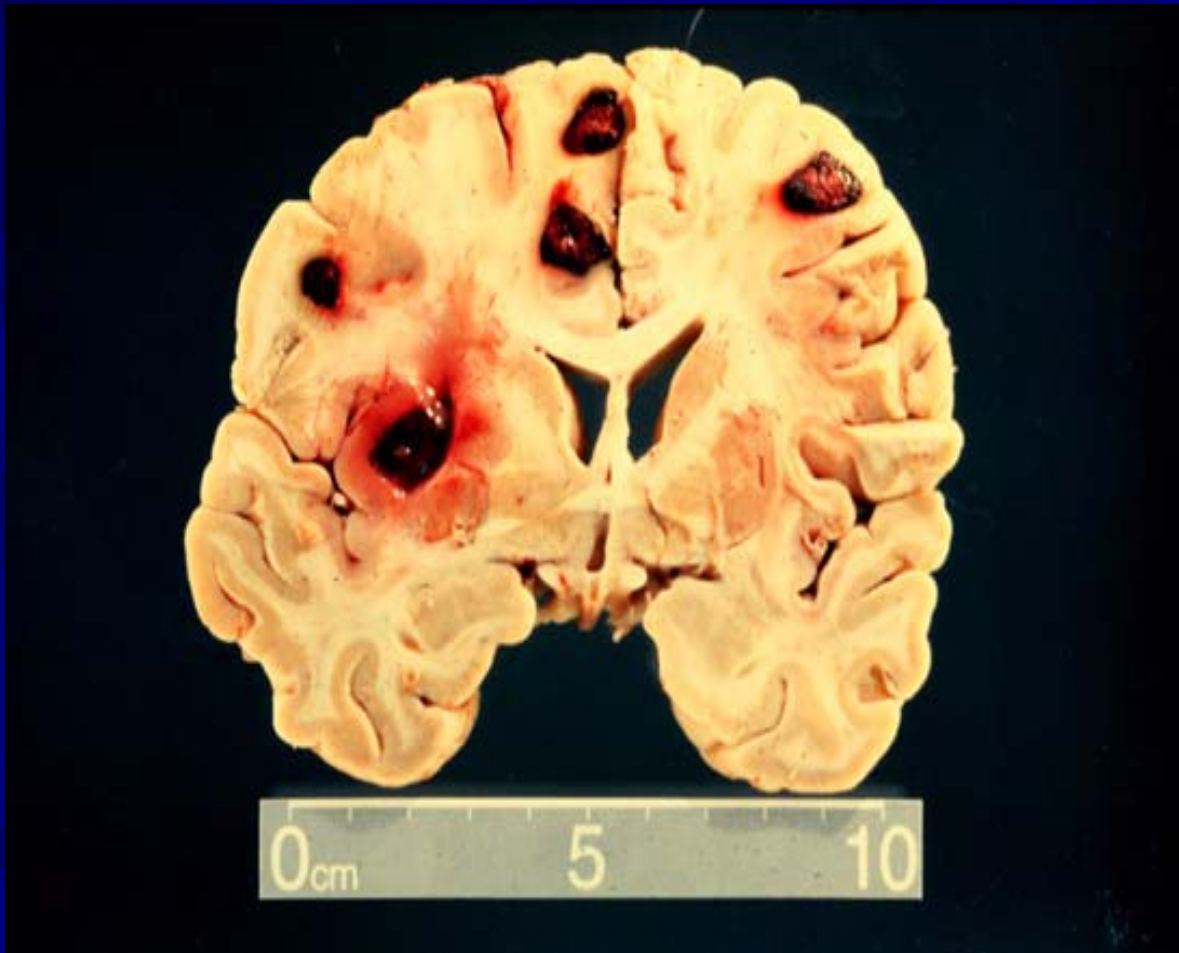
Principi importanti in clinica neurologica

- Diversi tipi di tumore (primitivi o secondari) possono svilupparsi nella cavità cranica e nel canale spinale ed alcuni sono molto più frequenti di altri
- Alcuni di questi tumori, come il craniofaringioma, il meningioma e lo schwannoma, hanno propensione a crescere in aree particolari della cavità cranica dando origine quindi ad alcune sindromi neurologiche caratteristiche
- Malattie come AIDS, neurofibromatosi, cancerosi sistemiche, predispongono allo sviluppo di tumori del SN
- La velocità di crescita e l'invasività dei tumori è variabile; alcuni come il glioblastoma sono altamente maligni, invasivi e rapidamente progressivi, altri come il meningioma sono benigni, evolvono lentamente e sono compressivi. Prognosi diverse anche in relazione all'escissione chirurgica
- Neoplasie sistemiche possono, con meccanismi poco conosciuti, avere un effetto remoto sul SN, del tutto indipendente dall'effetto compressivo, infiltrante o metastatico. Tali effetti paraneoplastici possono rappresentare la manifestazione clinica iniziale o unica della neoplasia di base (tab. 31.5 Adams e Victor)

Oligodendrocytoma



Tumore metastatico

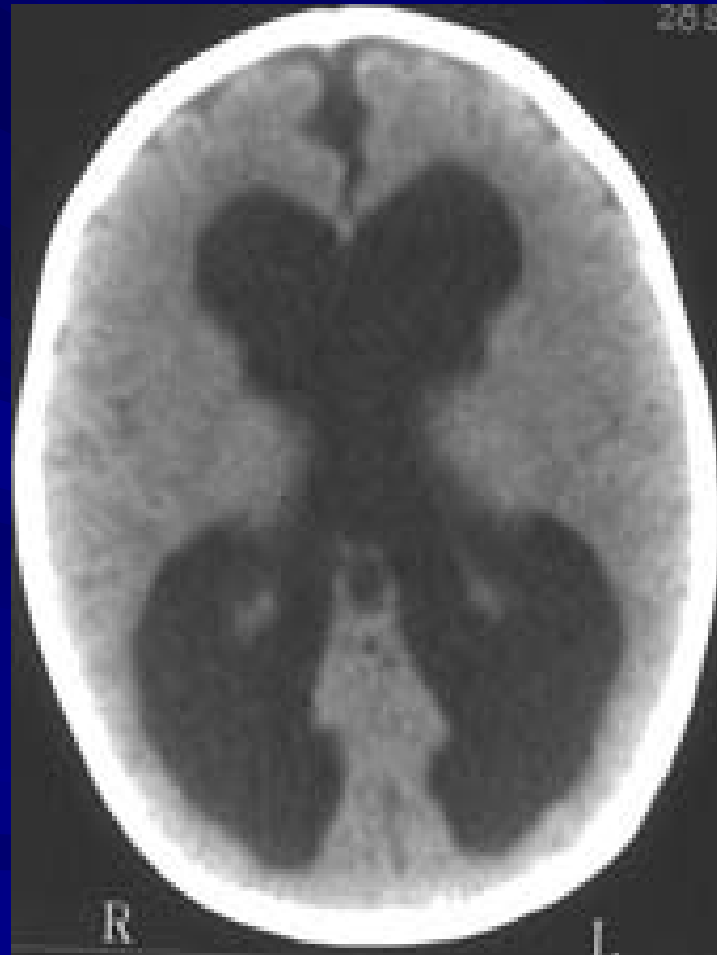


Alterazioni della circolazione liquorale e sindrome da IEC

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 e al rigonfiamento 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)

Idrocefalo



Infezioni non virali del SN

1. Infezioni piogeniche o batteriche
 - Tromboflebite settica
 - Meningite batterica
 - Ascesso cerebrale
 - Ascesso epidurale
 - Empiema sottodurale
2. Infezioni granulomatoze del SN
 - Tubercolosi
 - Sifilide
 - Sarcoidosi
 - Lebbra
3. Infezioni da rickettsie, protozoi, vermi e zecche

Malattie del SN da esotossine batteriche

1. Tetano
2. Difterite
3. Botulismo

Malattie infettive non virali dei muscoli

1. Trichinosi
2. Toxoplasmosi
3. Altre infezioni da parassiti e funghi (echinococcosi, cisticercosi, ecc.)

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

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

Encefalopatie spongiformi trasmissibili (malattie da prioni)

- Encefalopatia spongiforme sub-acuta (CJD)
- Sindrome atassica familiare (GSSD)
- Insonnia familiare fatale
- kuru

Malattie cerebro-vascolari



Rappresentano circa il 50% delle patologie del SN

Sono la 3° causa di morte dopo 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)

Malattie cerebro-vascolari

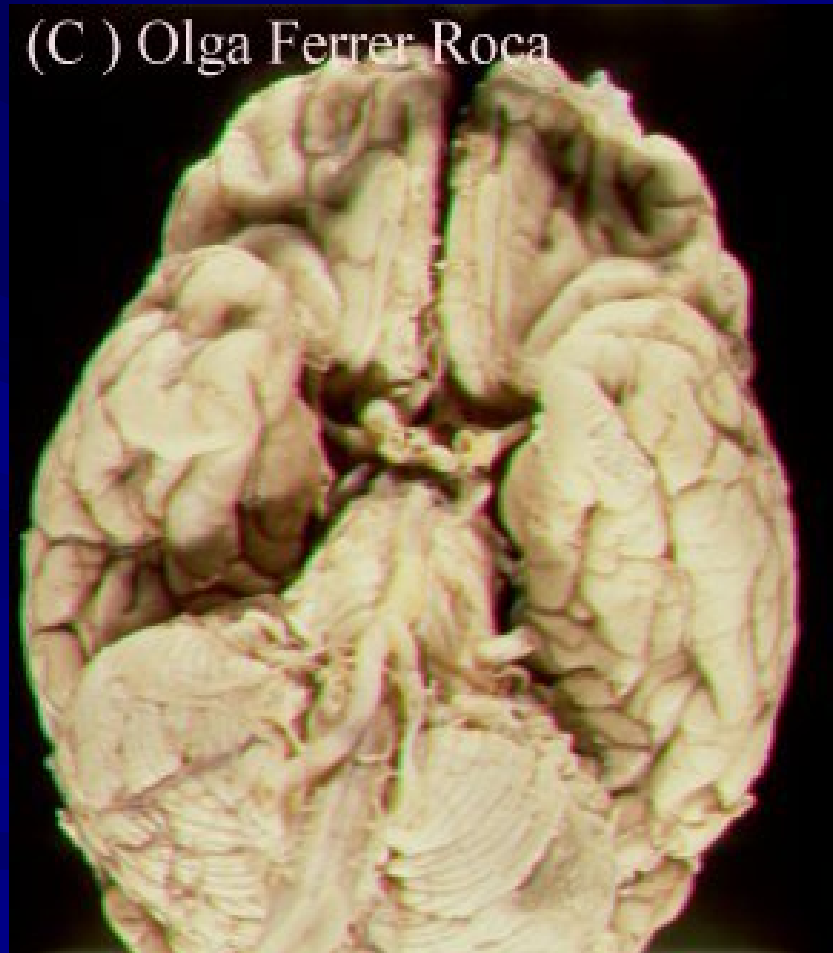


Definizione: MCV comprende qualsiasi alterazione cerebrale (leggi encefalo-midollare) derivante da un processo patologico dei vasi sanguigni.

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

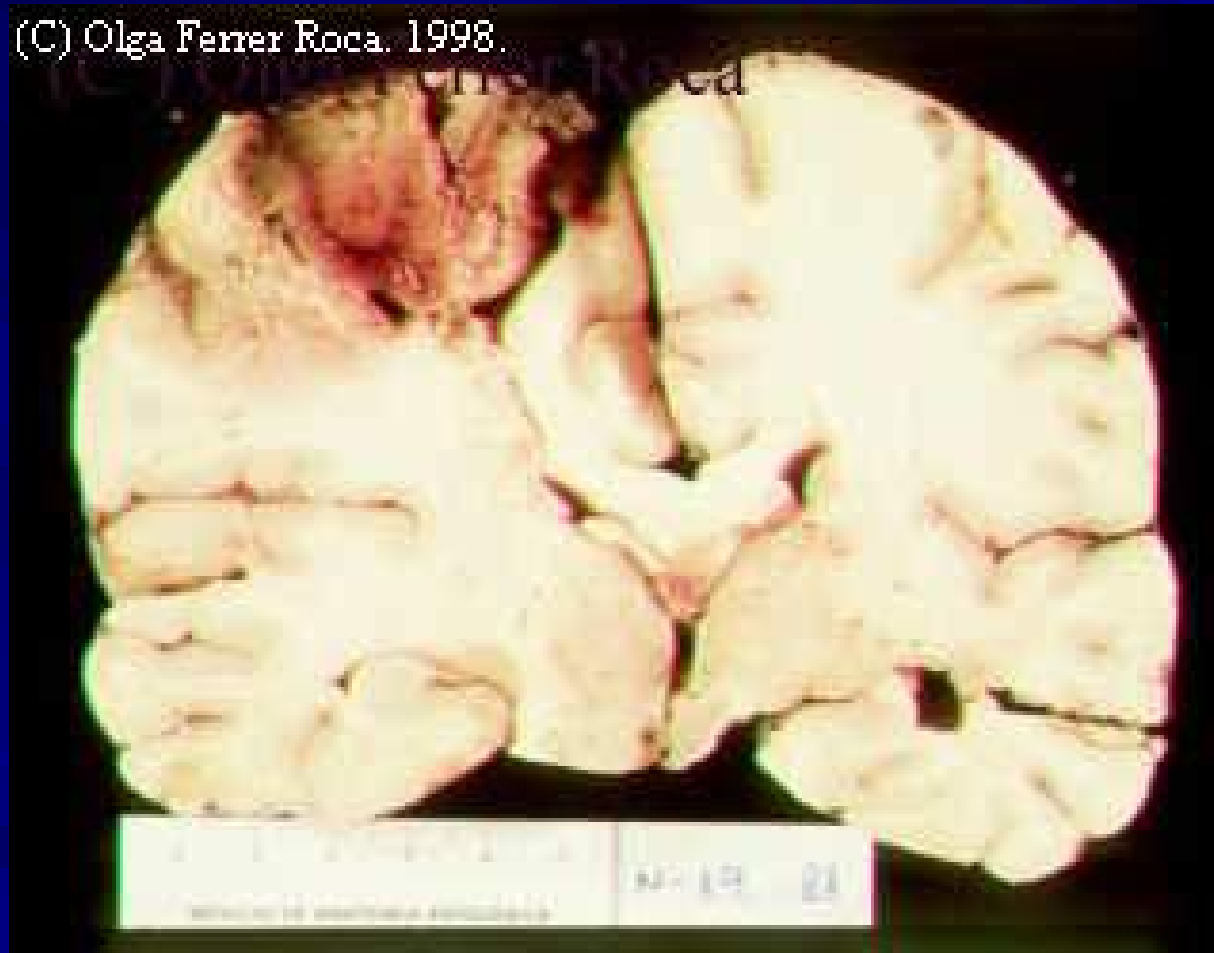
Aneurisma congenito



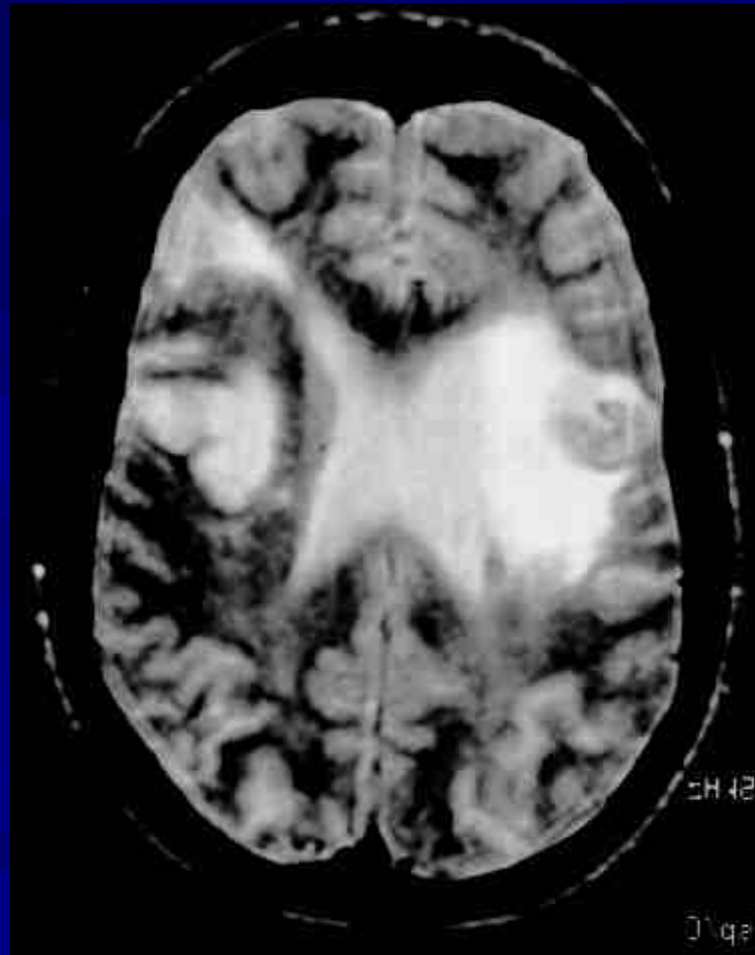
Lesione ischemica cerebrale

Infarto rosso

(C) Olga Ferrer Roca. 1998.



Infarto cerebrale RMI



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 danno encefalo-midollare.

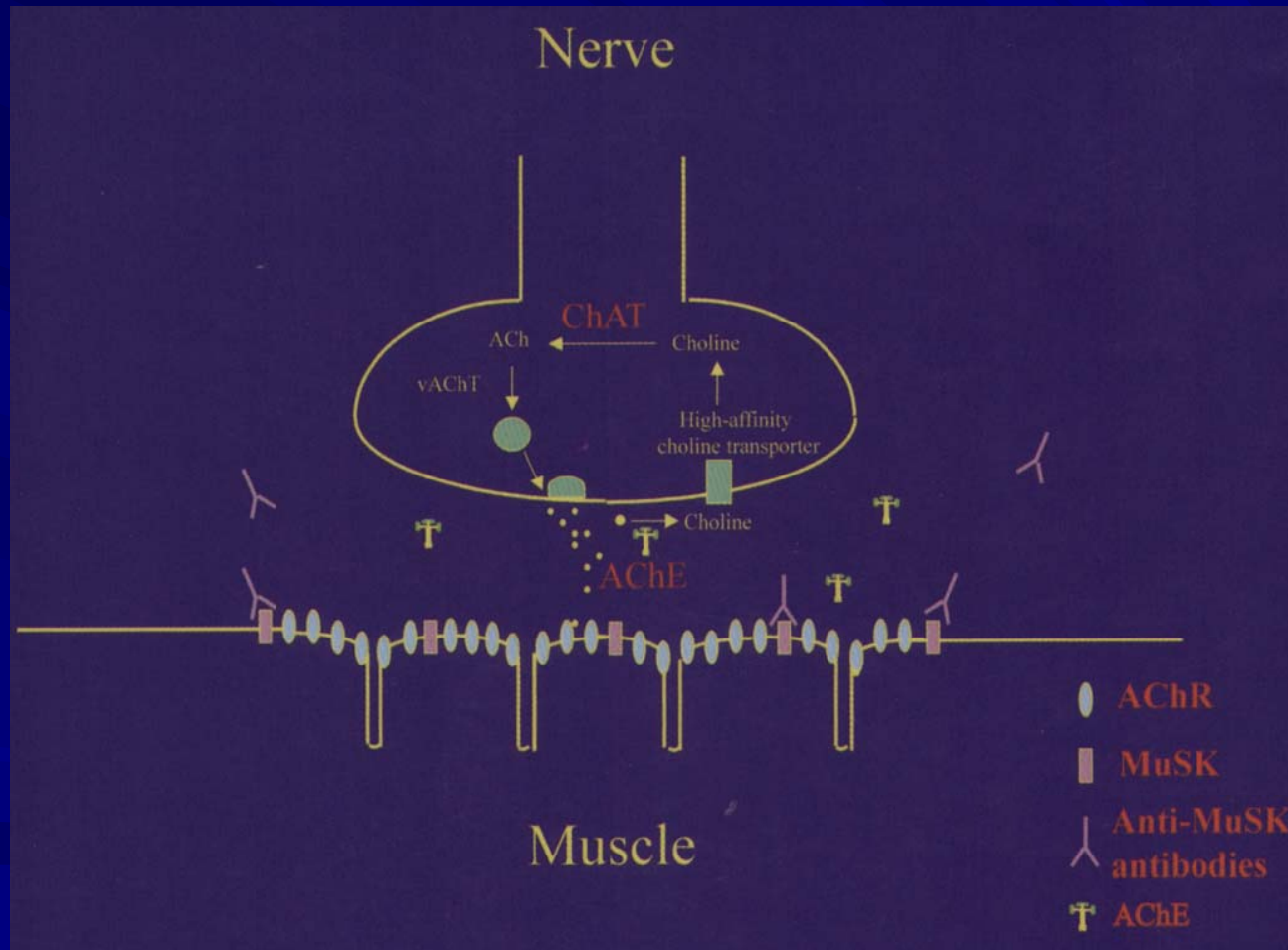
Ematoma intracranico traumatico



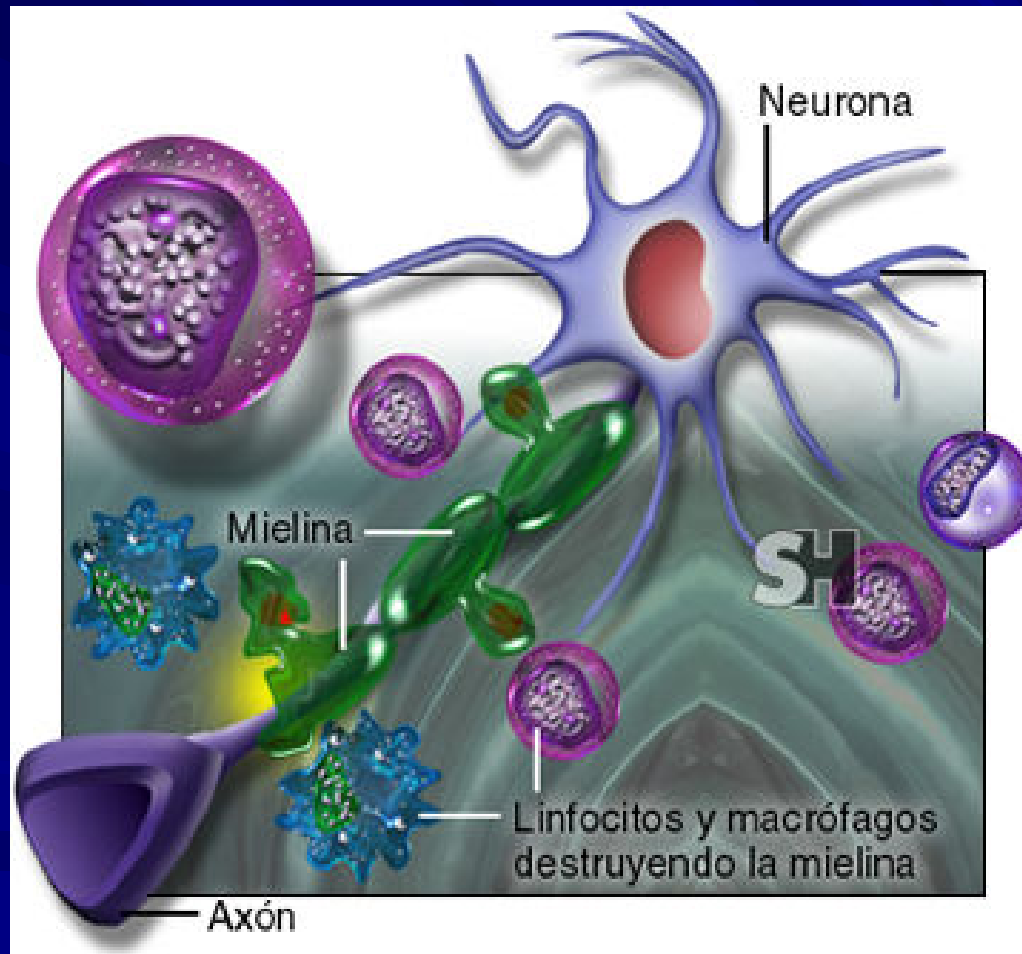
Malattie immuno-mediate del SNC, del SNP e del muscolo scheletrico

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

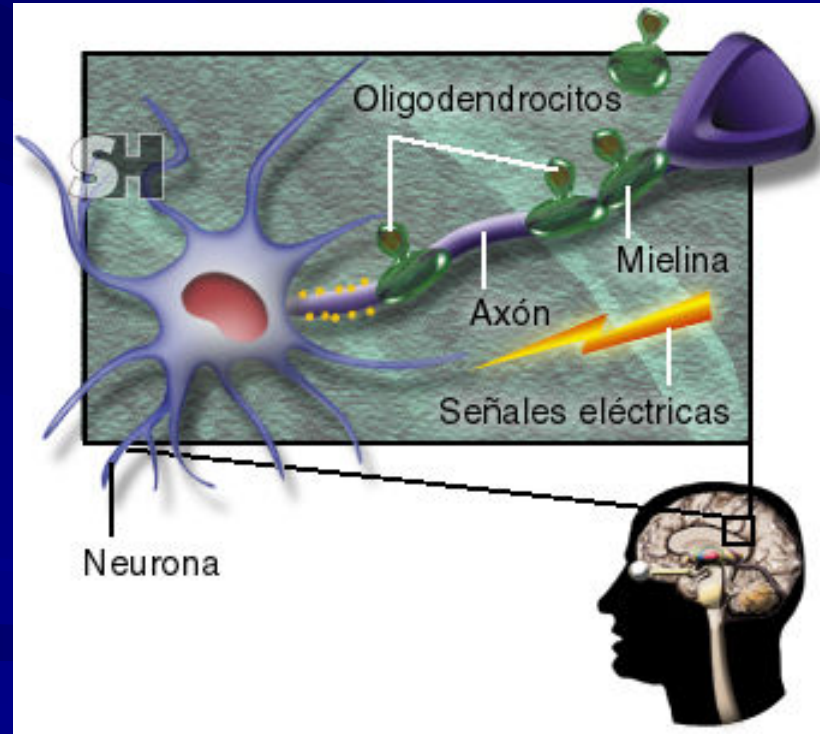
Placca neuromuscolare in caso di Miastenia Gravis



Demielinizzazione immuno- mediata



Blocco di conduzione del potenziale di azione da demielinizzazione



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 metaboliche ereditarie (circa 6.000 catalogate da McKusick) 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.

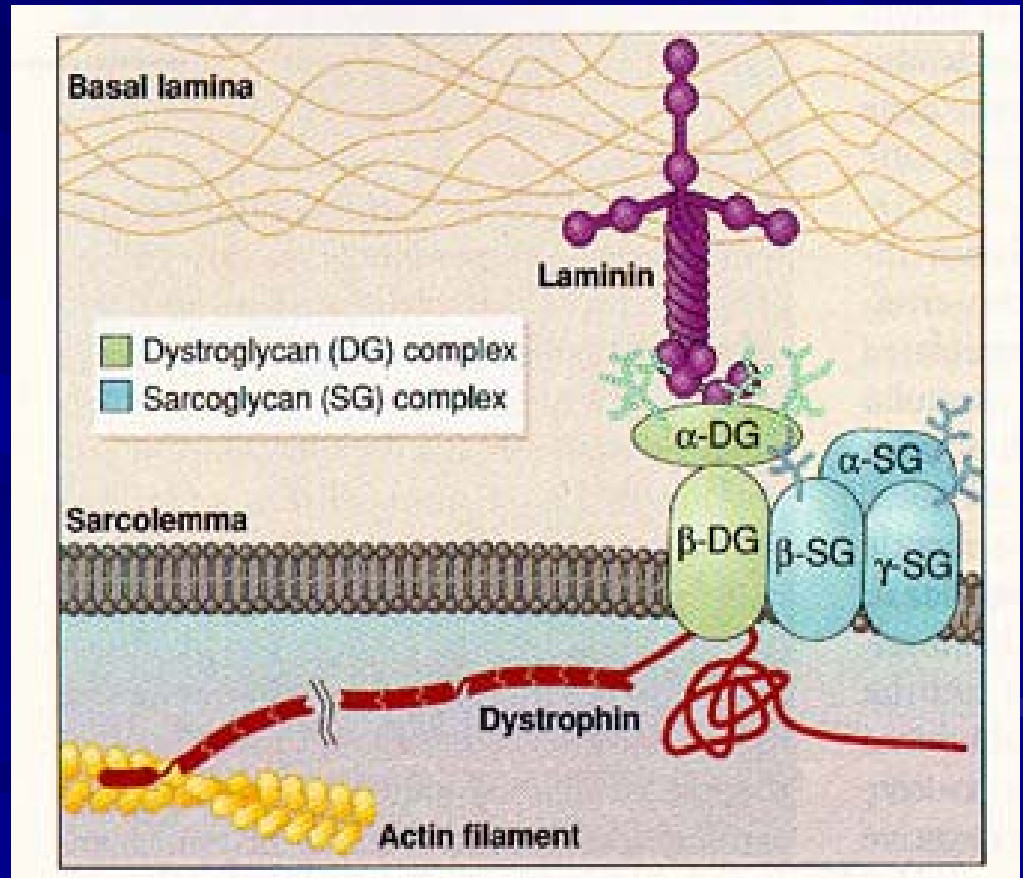
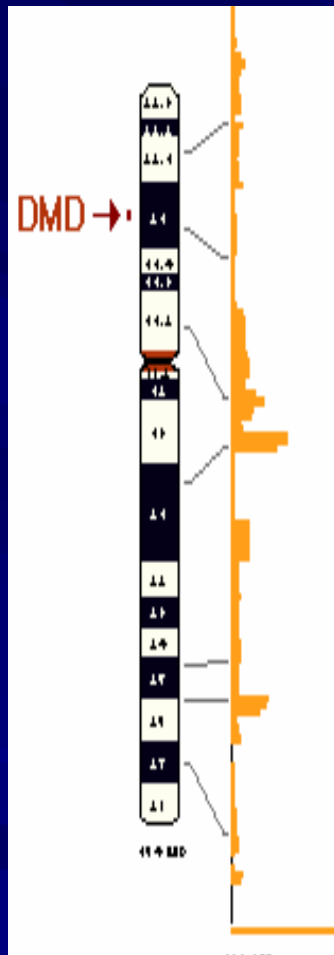
Compito del neurologo è principalmente identificare il fenotipo clinico e mirare le analisi biochimiche e genetiche alla ricerca delle possibili mutazioni. Quindi estendere le analisi ai genitori e definire trattamento, se possibile, prognosi, sempre; infine offrire una consulenza genetica clinica alla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

Malattie genetiche del Sistema Nervoso

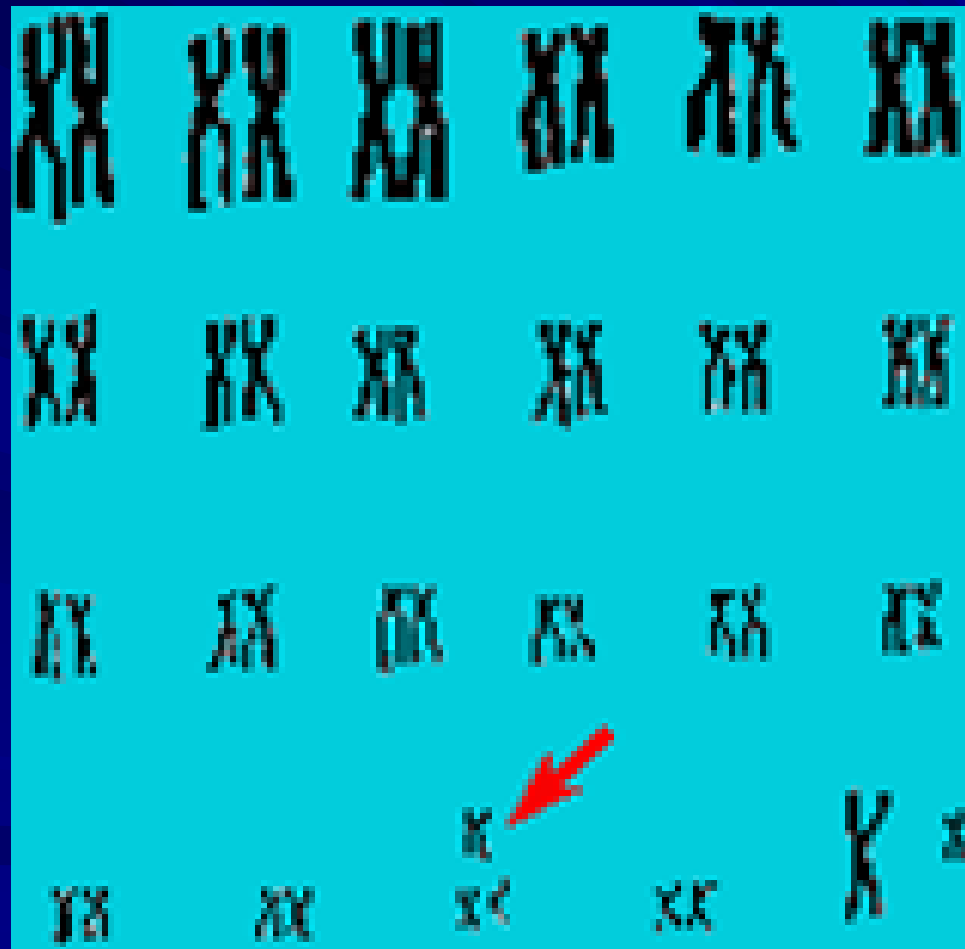
DNA nucleare e mitocondriale

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

Alterazione del gene Xp21 responsabile di DMD



Sindrome di Down



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 multi-fattoriali).

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).

Affezioni metaboliche acquisite che alterano il SNC, il SNP e il muscolo scheletrico

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

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

Il problema delle malattie “degenerative”

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 (SN) o fibrosi (muscolo e nervo periferico)

Molte malattie “degenerative” sono state interpretate eziologicamente, legate 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 dei deficit funzionali e delle lesioni, con coinvolgimento selettivo dei sistemi neuronali anatomicamente e fisiologicamente correlati.

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