

## MECCANISMI EZIOPATOGENETICI DELLE MALATTIE DEL SN

Prof. Cotrufo - 18/05/07

### INTRODUZIONE

Abbiamo studiato insieme le sindromi; questo perché abbiamo visto che nel percorso diagnostico dopo aver definito la sindrome dobbiamo procedere alla diagnosi di sede e la diagnosi sindromica è essenziale per la diagnosi di sede o diagnosi anatomica e naturalmente ci sono tanti strumenti che servono per fare la diagnosi di sede. Per verificare la diagnosi di sede esistono strumenti per le neuroimmagini di cui sentirete parlare nel corso della neuroradiologia ;strumenti di tipo elettrofisiologico di cui almeno in parte avete sentito parlare dalla prof.ssa Tata per l'elettroencefalografia....

Torniamo all'argomento della lezione: dopo la diagnosi di sede o anatomica bisogna procedere alla diagnosi di natura; CHE COS'È LA NATURA?

La natura è per esempio neoplastica, vascolare e quindi è strettamente connessa con il discorso eziopatogenetico che io farò oggi; credo che gli strumenti per la diagnosi eziopatogenetica siano degli strumenti che comprendono anche la diagnosi di natura; al limite alla fine del procedimento per la diagnosi eziopatogenetica non definiamo la eziopatogenesi ma la natura; quindi è strettamente connessa.

Ho preparato per voi innanzitutto un elenco di tutti gli agenti causale riconosciuti nell'eziopatogenesi delle malattie del SN e dell'apparato neuromuscolare.

### 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"

Oggi sappiamo che ci sono delle sindromi neurologiche che derivano dalla presenza di un tumore oppure di sindromi paraneoplastiche, ossia di sindromi non strettamente o direttamente legate alla crescita neoplastica, ma piuttosto a reazioni dell'organismo, in particolare del sistema immunitario alla presenza del tumore da qualche parte, con conseguente *sindrome neurologica paraneoplastica*.

Sappiamo poi che il SN può essere oggetto di infezioni virali ma anche di infezioni non virali come ad esempio quelle da **prioni** di cui parleremo.

Poi la sarcoidosi che è un po' fuori perché non si sa qual è l'agente causale.

Oppure che il SN è colpito da malattie cerebrovascolari, l'importanza in termini epidemiologici di questi meccanismi poi li vedrete nel corso della lezione.

Parte in cui il prof dice chi parlerà degli argomenti.

A me piace molto classificare le patologie in termini di eziopatogenetici; nel 1900 si è seguito lo schema che classificava le malattie per sede anatomica cioè: malattie dell'encefalo, dei nervi cranici, malattie dei nervi periferici, malattie del midollo spinale. Questo a mio avviso è una visione antiquata e limitata della neurologia, perché è ovvio che la classificazione nosografica diventa perfetta quando si raggiunge la classificazione eziopatogenetica; diventa perfetta non solo perché così tu puoi conoscere dalla causa fino all'ultimo sintomo del tuo malato ma anche perché l'eziopatogenesi quando viene riconosciuta "schiude la porta" alla ricerca terapeutica di tipo eziopatogenetico che è ovviamente la terapia più giusta; questo perché prima della conoscenza della natura e della eziopatogenesi ci sono soltanto cure sintomatiche ed eventualmente fisiopatologiche ma non eziopatogenetiche. Quindi è una classificazione a cui io tengo molto e difficilmente trovate sui libri, ma è sicuramente quella del vostro futuro!!!

Allora cominciamo perché oggi vi voglio introdurre a tutta la questione dell'eziopatogenesi e cominciamo dai tumori.

## TUMORI INTRACRANICI ED INTRASPINALI E 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 46/105

L'incidenza annuale dei tumori cerebrali primitivi 15/105

Il problema sul piano epidemiologico dei tumore, qui ho riportato l'epidemiologia degli USA perché in Italia non c'è; per darvi un'impressione sulla rilevanza di queste malattie, perché oggi è giusto classificare l'importanza delle malattie anche in base all'incidenza e alla prevalenza, perché sul piano sociale e assistenziale, maggiore è la prevalenza di una malattia e più il sistema sanitario deve adeguarsi nella sua organizzazione.

I tumori cerebrali intracranici ed intraspinali sono stati calcolati come causa di morte nel 4,5% delle morti da cancro quindi è 1/20, un malato su 20 affetto da cancro muore per tumore cerebrale primitivo, essenzialmente glomi, non è poco!

Il 25% dei morti da cancro muoiono invece per metastasi cerebrali di tumori in altre sedi e questo è importante perché significa che un malato su 4 che ha ad esempio un cancro del polmone muore per metastasi cerebrali e verosimilmente ha anche la prima diagnosi di cancro del polmone per una metastasi cerebrale. Il motivo di questo è quello che vi ho detto tante volte: perché **un piccolo volume di cellule neoplastiche nel SNC determina una sintomatologia clinica evidente**, invece nel polmone deve raggiungere gradi di dimensioni più elevati per dare segni della sua presenza, e sono comunque segni tardivi, oppure deve stare all'interno di un bronco principale per determinare più precocemente segni di sé; lo stesso discorso vale per la mammella, per l'ovaio etc. allora il pensiero alle metastasi cerebrali deve sempre ricorrere in persone che abbiano anche presentazioni ictali di un disturbo neurologico, cioè presentazioni acute di un disturbo neurologico; la diagnosi di natura per metastasi cerebrali si fa bene in TC ed è il punto di partenza per la ricerca del tumore primitivo in molti casi; e comunque una su 4 di queste persone muore per metastasi cerebrali e non per il tumore primitivo.

La patologia neoplastica cerebrale è la seconda causa di morte per patologia intracranica dopo gli ictus;

cioè anche nell'ambito della patologia neurologica è molto rilevante quella neoplastica perché soltanto gli ictus hanno un'incidenza e una prevalenza maggiore.

Purtroppo nel bambino la situazione è peggiore perché i tumori cerebrali primitivi nel bambino cioè quelli che colpiscono soprattutto la fossa cranica posteriore sono i più comuni tra tutti i tumori solidi del bambino, sono secondi solo alle leucemie.

Questi sono numeri che non dovete memorizzare ma che servono a rendersi conto.

46 su 100.000 di incidenza annuale di tutti i tumori cerebrali quindi sia primitivi che metastatici è un numero relativamente alto.

Per i tumori cerebrali primitivi l'incidenza è più bassa perché 1/3 del totale in quanto sono esclusi quelli secondari.

## "COS'E' IMPORTANTE SAPERE IN NEUROLOGIA?"

### 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)

Dovete sapere alcuni principi importanti.

1. Prima di tutto ci sono diversi tipi di tumore sia primitivi che secondari che possono svilupparsi nella cavità cranica; quelli primitivi sono soprattutto i cosiddetti tumori neuroepiteliali cioè quelli che derivano dalla placca neurale che sono sia neuroni che cellule di neuroglia cioè astrocito ed oligodendrociti, ma anche secondari, cioè derivano da altre neoplasie e alcune sono più frequentemente metastatizzanti a livelli intracranico ed intraspinali rispetto ad altri.
2. inoltre alcuni tumori sono molto più frequenti di altri; noi possiamo dire che nel bambino la fossa cranica posteriore è la sede più frequente, mentre i sovratentoriali sono più frequenti nell'adulto in cui i tumori più frequenti sono i glomi.
3. Per questi tumori non esistono delle sedi così preferenziali da poter dire, sulla base di una sintomatologia, che verosimilmente si tratta di un tumore; ma per alcuni sì, perché per esempio il CRANIOFARINGIOMA che è un tumore non neoplastico dal momento che si sviluppa a carico della regione sovrassellare, lì dove c'è il chiasma ottico, poi c'è il peduncolo ipofisiario e poi c'è l'ipotalamo, c'è

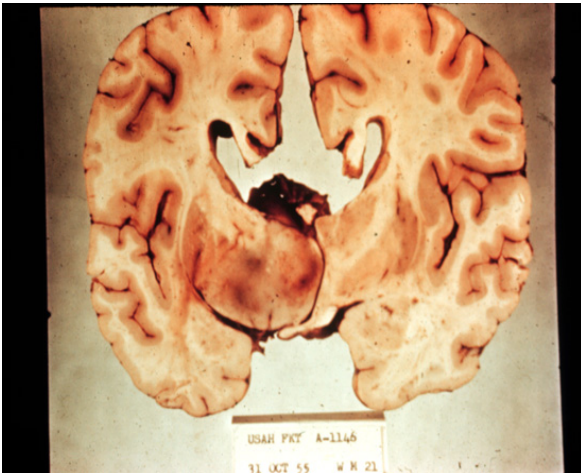
la regione infundibolare, il 3° ventricolo, determina una sintomatologia caratteristicamente legata a questa sede: cioè non c'è un craniofaringioma che non invada questa sede; così come vedrete con i neurochirurghi che anche i meningiomi danno sindromi particolari che hanno delle sedi preferenziali e dal momento che ce l'ho detto tante volte, ve lo ripeto all'infinito: "la sindrome neurologica dipende dalla sede della lesione" e allora tu puoi immaginare che ci sia un meningioma sulla base della sindrome particolare. Lo SCHWANNOMA in genere è uno schwannoma che colpisce il nervo acustico, all'interno del canale acustico e dà una sindrome particolare, quindi in questo caso voi potete osservare delle sindromi neurologiche caratteristiche legate ad una crescita tumorale; in altri casi invece non lo potete dire e lo dovete andare a ricercare. Tra l'altro abbiamo ormai osservato che i tumori possono presentarsi in modo acuto a livello intracranico, con una presentazione ictale di un tumore, ma noi non lo possiamo sapere in termini clinici, lo possiamo sapere solo dopo aver cominciato la ricerca eziopatogenetica. Il come questo come può avvenire vi verrà spiegato, ma c'è la possibilità o per sanguinamento intratumorale di un improvviso e rapido accrescimento, oppure la crescita neoplastica determina una compressione ab-estrinseca di un'arteria e di conseguenza la presentazione ictale deriva dalla stenosi dell'arteria che è stata compressa e quindi un evento acuto.

4. Ancora malattie con l'AIDS (malattia virale), la neurofibromatosi (malattia genetica), cancerosi sistemiche predispongono allo sviluppo di tumori del SN, per cui per esempio è concepibile che tu sia un malato affetto da AIDS, che nell'ambito del follow-up anche a prescindere da altri eventi neurobiologici che compaiono, tu possa mettere in cantiere l'analisi per cercare di diagnosticare in fase pre-clinica un tumore intracranico in un malato di AIDS. La stessa cosa vale per un malato di neurofibromatosi cioè in quelle condizioni in cui si sa che fatta la diagnosi di base la predisposizione alla crescita neoplastica intracranica ed intrarachidea è molto più alta.
5. I tumori hanno una velocità di crescita ed una aggressività variabile. Abbiamo visto nel corso degli anni che i *gliomi* sono di vario grado di malignità. Abbiamo purtroppo anche visto che la prima diagnosi di malignità di un glioma non garantisce niente per il grado futuro di malignità; per cui un glioma che si presenta con un grado di malignità 1, cioè il più basso, dopo qualche anno può essere diventato di grado 3 o addirittura 4 che è il massimo della malignità. Ciò il grado di malignità di un glioma va valutato per un arco di tempo che è relativamente breve, 6 mesi, 1 anno e poi va rivalutato perché la tendenza è per

la malignizzazione dei glomi stessi. Il *glioblastoma multiforme* è quello che noi identifichiamo come glioma di 4° grado, il più maligno. Invece altri tipi di tumori come i meningiomi sono benigni, anche questi possono diventare meningiosarcomi ma è raro; i meningiomi evolvono lentamente, sono solo compressivi e la diagnosi di meningioma in genere è una diagnosi che non prevede una prognosi grave. Molte persone vivono tutta una vita con uno o più meningiomi e non hanno caso mai una sintomatologia correlata alla presenza di meningiomi tanto lenta è la loro crescita senza conseguenze; qualche volta la sua crescita determina delle conseguenze e questo dipende dalla sede della sua crescita, cioè dove c'è meno tolleranza e allora in quel caso bisogna toglierlo, e per toglierlo bisogna fare tutta una serie di accertamenti che il neurochirurgo vi dirà. Quindi esiste una malignità biologica dei tumori, che purtroppo per i glomi non è una malignità statica ma dinamica che procede in peggio e mai in meglio. Ma esiste anche una malignità che deriva dalla sede non solo per la precocità di manifestazione clinica ma anche in rapporto alla possibilità di escissione chirurgica. Ci sono sedi in cui l'escissione chirurgica espone a maggiori rischi di morte, perché ci sono sedi in cui può danneggiare il tessuto sano e quindi comportare dei deficit neurologici che sono superiori a quelli precedenti all'intervento, e questo va seriamente valutato nel giudicare la malignità del tumore cioè: non esiste solo una malignità biologica ma esiste anche una malignità di localizzazione di sede.

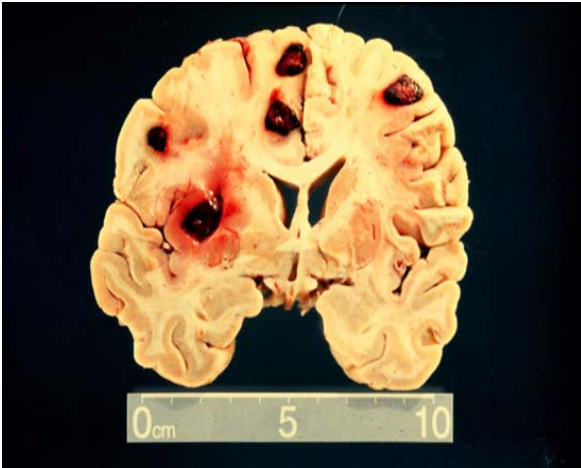
6. Ancora oltre alla crescita neoplastica, la patologia tumorale può determinare con meccanismi ancora in discussione la comparsa nel SNC o SNP una patologia del tutto indipendente dall'effetto compressivo, infiltrante o metastatico del tumore, e queste sono le così dette malattie o sindromi paraneoplastiche. Queste sindromi paraneoplastiche possono rappresentare la manifestazione clinica unica o iniziale della neoplasia di base; cioè ci sono delle persone che possono avere una sindrome miastenia come unica manifestazione di un carcinoma a piccole cellule del polmone (microcitoma); oppure le persone che hanno un timoma e che hanno come unica manifestazione la miastenia gravis; oppure persone che hanno dei carcinomi endocrino metabolici, i tumori dell'ovaio, della mammella che hanno come unica manifestazione una neuropatia. Allora le sindromi paraneoplastiche poco conosciute, vanno invece considerate perché possono essere lo strumento per andare a fare una diagnosi precoce di un carcinoma.

## IMMAGINI DI PATOLOGIE NEOPLASTICHE:



Questo è un *oligodendrocitoma cerebrale*, questo è l'emisfero cerebrale sx, ha un effetto compressivo, sposta la linea mediana controlateralmente e deve avere determinato una compressione del 3° ventricolo perché questa è la sede e naturalmente in questa regione ci sarà una disfunzione data dalla sua presenza. Gli oligodendrocitomi sono mediamente un po' meno maligni rispetto agli *astrocitomi* e vedete in questa sede la gravità del tumore dipende moltissimo dalla sua posizione; questa è una regione ricchissima di circuiti nervosi quindi l'ablazione di questa regione determinerebbe una gravissima disabilità conseguente all'intervento e allora bisogna valutare se vale la pena asportarlo, anche se il tumore è a basso grado di malignità.

C'è un ingegnere che io seguo da anni che ha un oligodendrocitoma nella regione deputata al linguaggio nell'emisfero sx; lui ha minimi segni di tipo afasico, tento è vero che continua a lavorare nonostante il tumore diagnosticato da tanti anni; ha delle crisi epilettiche parziali che però vengono tenute sotto controllo con i farmaci antiepilettici. La nostra strategia è stare a guardare perché sappiamo che l'ablazione di quell'oligodendrocitoma gli comporterebbe un'afasia irreversibile ed un'emiplegia controlaterale. Quindi bisogna stare a guardare con attenzione; ogni 6 mesi la visita, la risonanza magnetica di controllo con valutazione precisa del volume di questo e anche l'assenza di presa di contrasto che per questi glomi è l'indicatore della malignizzazione, cioè finché non prendono contrasto in TC o in RMN il grado di malignità è basso, e se non si modifica nel tempo vuol dire che rimarrà basso e allora bisogna stare a guardare. Questo è l'atteggiamento migliore quando il grado di malignità biologico è basso ma il grado di malignità di sede è alto.



Questo invece è l'aspetto di *metastasi cerebrali multiple* di un tumore in altra sede. Vedete come sono molto più infiltrate le metastasi e molto meno compressive rispetto all'oligodendrocitoma di prima. Queste metastasi sono tutte sanguinolente, infatti le metastasi si poggiano dietro la vascolarizzazione propria del tumore primitivo, non hanno la vascolarizzazione del cervello e quindi hanno un endotelio fenestrato di conseguenza non c'è assolutamente barriera ematoencefalica nelle metastasi per cui uno stravasamento di sangue vi provoca una fuoriuscita di tutti i soluti nel plasma che è continua; questo è un ulteriore meccanismo di disturbo della conduzione del SN. Di fronte ad un quadro del genere la diagnosi è di altissima malignità indipendentemente dalla sintomatologia accusata, perché non c'è altro da fare che una Radio Terapia di tutto il cervello e una chemioterapia mirata contro il tumore primitivo. Allora se io ho un malato che ha una manifestazione neurologica ad esordio acuto legato a questa metastasi qua gli faccio una TC, vedo in TC con mezzo di contrasto che oltre alla lesione responsabile della sindrome clinica ne ho altre che hanno tutte il comportamento di metastasi, io vado alla ricerca del tumore primitivo per sapere se c'è chemioterapia efficace e qual è il chemioterapico. Il farmaco usato sarà efficace anche con le metastasi perché le cellule sono le stesse e i vasi sono gli stessi. quindi se per esempio il chemioterapico raggiunge le cellule neoplastiche del polmone raggiungerà anche le metastasi; però la prognosi è cattiva, perché il tumore primitivo non può essere tolto se ci sono le metastasi cerebrali. Veniamo ora alle

## ALTERAZIONI DELLA CIRCOLAZIONE LIQUORALE E SINDROME DA IPERTENSIONE ENDOCRANICA (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)

Un po' vi ho già parlato delle alterazioni della circolazione liquorale; quindi masse che possono essere intra o extracerebrali, come può essere per esempio un meningioma o un'ematoma subdurale o un ematoma epidurale, o contusioni da traumi; insomma masse in generale possono determinare alterazione della circolazione liquorale quando modificano la circolazione per il raggiungimento di uno dei siti critici per la circolazione: il forame di Monro, l'acquedotto di Silvio, il forame di Majendie e Luschka, cioè i punti scelti della circolazione liquorale; oppure quando impediscono il riassorbimento (granulazioni del Pacchioni).

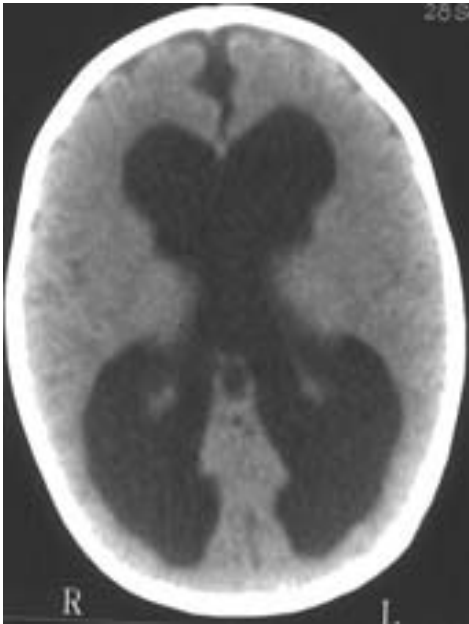
Noi possiamo un rigonfiamento cerebrale indipendente da una massa specifica, come negli stati atossici per esempio che determina un edema citotossico diffuso, l'insufficienza epatica acuta e l'encefalopatia ipertensiva, cioè l'ipertensione arteriosa massiva, la sindrome di Reye che è uno squilibrio mitocondriale globale; possono determinare un rigonfiamento cerebrale generalizzato, con aumento della pressione intracranica e disturbo della circolazione liquorale.

L'ipertensione venosa legata all'insufficienza cardiaca, all'ostruzione delle vene mediastiniche superiori e delle giugulari, oppure a trombosi venosa cerebrale.

In tutti questi casi la circolazione liquorale verrà disturbata con impedimento al riassorbimento, perché il riassorbimento avviene nei seni venosi della volta cranica e avviene per passaggio attraverso una valvola che si apre verso la zona a pressione minore quindi se le granulazioni del Pacchioni trovano una pressione venosa che supera la pressione liquorale, il passaggio non sarà più possibile ed il liquido aumenterà di pressione. Ma certe volte ci sono malattie come meningiti, la meningite tubercolare, la meningite carcinomatosa, quella granulomatosa o post-emorragica che sono tutte condizioni che possono determinare la formazione di aderenze cicatriziali con conseguente impedimento alla circolazione liquorale negli spazi sub-aracnoidei. Ma alcune volte si ha che la quantità di liquor che viene prodotta, è aumentata come nel tumore dei plessi corioidei, oppure i casi in cui si ha una patologia che aumenta il volume del liquor come nelle meningiti,

oppure le emorragie subaracnoidee; in tutti questi casi noi possiamo andare in contro ad ipertensione endocranica.

Questo è un esempio di cosa vediamo in TC quando una persona ha idrocefalo:



In questo caso l'idrocefalo è triventricolare: vedete questi sono i ventricoli laterali e qui c'è il 3° ventricolo con impedimento di flusso a livello dell'acquedotto di Silvio. I neurochirurghi affrontano questo problema mettendo un drenaggio nell'atrio dx oppure nel peritoneo attraverso la giugulare e la cava superiore e questo drenaggio permette il by-pass dell'ostacolo.

#### 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

Quindi parliamo della patologia infettiva; noi possiamo avere infezioni piogeniche o batteriche, infezioni granulomatoze e infezioni da rickettsie, protozoi, vermi. Come sospettare un'infezione che può essere un'infezione di tipo meningitico, oppure un'infezione da tromboflebite, da ascesso cerebrale, epidurale oppure un'empima (cioè una diffusione di pus nello spazio subdurale)?

Questo è l'argomento della lezione sulle infezioni, ma guida lungo questo percorso in genere è:

la sintomatologia aspecifica di un'infezione con la sintomatologia specifica o di una meningite, cioè la sindrome meningeale oppure la sindrome neurologica legata alla presenza di un'area di un cervello attaccato dal processo infettivo.

### MALATTIE DEL SN DA ESOTOSSINE BATTERICHE

1. TETANO
2. DIFTERITE
3. BOTULISMO

Molto interessanti sono le malattie da agenti infettivi come ad esempio il bacillo del tetano, la difterite che hanno tutti un effetto grave attraverso le esotossine; i meccanismi con cui queste esotossine determinano danno sono dei meccanismi o sugli assoni o sulle sinapsi. La sintomatologia è caratteristica perché queste esotossine hanno un tropismo per i recettori che sono assolutamente specifici. Per cui la

#### 1. SINTOMATOLOGIA DA ESOTOSSINA TETANICA:

è una sintomatologia da iper-eccitabilità neuronale, gravissima, mortale perché questa va ad interferire esclusivamente con i cosiddetti interneuroni del Reinsaw, che sono quegli interneuroni che tengono sotto controllo la eccitabilità del motoneurone spinale inibendolo. Quando il cervello oppure l'elicitazione di un riflesso dà il segnale eccitatorio ai motoneuroni spinali, i motoneuroni a parte il potenziale d'azione verso le giunzioni neuromuscolari ma c'è un collaterale che rientra nel midollo spinale e va a dire alle cellule di Reinsaw che è partito il potenziale d'azione e queste cellule di Reinsaw eccitate, rilasciano la glicina sui motoneuroni spinali da cui è partito il potenziale d'azione, inibendole; in questa maniera li rende meno eccitabili per una nuova scarica. La tossina tetanica blocca la neurotrasmissione dei neuroni di Reinsaw e quindi si arriva a questa completa e continua ipereccitabilità motoneuronale da cui deriva la sindrome che è la contrattura muscolare persistente, che poi è quella che uccide la persona che non riesce nemmeno a respirare bene. Questa persona per contrattura diretta indipendente dall'innervazione reciproca, va incontro anche ad un blocco respiratorio, perché i muscoli respiratori non hanno la possibilità di alternare fasi di inspirazione ed espirazione;

questo poi spiega il trisma che è una contrattura della mandibola per cui i soggetti non riescono più a masticare; questo spiega l'opistono che è una contrattura degli estensori del rachide. È ovvio che l'atteggiamento deriverà da una contrattura degli antagonisti contemporanea persistente. L'atteggiamento deriverà dalla prevalenza di forza di alcuni muscoli rispetto che altri; per cui il rachide va in opistotono perché gli estensori sono più potenti dei flessori, la mandibola va in chiusura perché i masseteri sono più potenti degli pterigoidei; sono comunque il risultato di una contrattura contemporanea degli antagonisti.

## 2. DIFTERITE

L'esotossina difterica agisce sui canali del sodio, per cui i neuroni non riescono più ad andare incontro a depolarizzazione e questo stato di polarizzazione è immodificabile, cioè perdono la loro eccitabilità.

## 3. TOSSINA BOTULINICA

Agisce invece sulla presinapsi del motoneurone spinale.

Come agisce la tossina botulinica?

Agisce in modo simile a quella tetanica, agisce però su questi altri motoneuroni impedendo la liberazione del neurotrasmettitore, che in questo caso è l'acetilcolina, e che è il neurotrasmettitore eccitatorio per le fibre muscolari. Di conseguenza la sintomatologia motoria da intossicazione botulinica sarà esattamente il contrario della sindrome da intossicazione tetanica, perché essendo in questo caso impedita la neurotrasmissione a livello della giunzione neuromuscolare la paralisi sarà flaccida, con perdita della capacità di contrarre i muscoli.

Se agiscono in modo specifico su questi neuroni è perché trovano dei recettori su questi neuroni, e delle molecole con cui interagire che sono specifiche per questi neuroni.

## INCISO DEL PROF

"quando dico motoneurone spinale voglio intendere tutti i secondi motoneuroni, quindi anche quelli del nucleo ipoglosso, del trigemino, degli oculomotori, etc. dico spinali per semplicità, quindi dei secondi motoneuroni di moto, quelli che vanno ad innervare le fibre muscolari."

## 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

Il virus della poliomielite ha un tropismo per i motoneuroni spinali.

Il virus della varicella zoster ha un tropismo per i neuroni sensitivi di primo ordine.

Il virus rabico ha un tropismo per le cellule del Purkinje del cervelletto.

Il virus Herpes Simplex per il lobo temporale.

il virus HIV1 e 2 per necrosi multiple a livello cerebrale.

Il Citomegalovirus e gli Epstein Barr virus vanno identificati in caso di encefaliti che non abbiamo le caratteristiche dei primi;perché questi 2 non hanno dei neuroni nei confronti dei quali hanno un particolare tropismo.

E' chiaro che se voi prendete un malato con immunodeficienza sarà più suscettibile da più infezioni virali.

Purtroppo noi non facciamo spesso diagnosi etiologica di encefaliti o di meningiti,questo dipende probabilmente dalla difficoltà di laboratorio,qualche volta dipende dalle precoci terapie antibiotiche che vengono effettuate prima ancora di aver fatto la diagnosi etiologica.

## CASO CLINICO

Vi posso testimoniare un brutto caso capitato nella clinica qualche anno fa:avevamo una signora affetta da una meningoencefalite molto importante e tutte le analisi microbiologiche per la ricerca dell'agente etiologico risultavano negative ;allora noi abbiamo intrapreso una terapia antibiotica ad ampio spettro, ma questa persona continuava a stare male e solo dopo la sua morte venne fuori dal laboratorio una diagnosi microbiologica positiva per Listeria; aveva una listeria del SN e convenimmo dall'antibiogramma che proprio quell'antibiotico a cui era sensibile il microrganismo noi non l'avevamo somministrato.

Per cui l'importanza di una diagnosi etiologica nelle malattie infettive è essenziale,ma vi assicuro che dal punto di vista clinico la riusciamo a fare molto raramente,e non è il clinico che può fare la diagnosi etiologica ma è solo il laboratorio.

## INFEZIONI VIRALI SUBACUTE E CRONICHE CHE SIMULANO UNA MALATTIA DEGENERATIVA

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

Vediamo adesso un altro gruppo di infezioni che sono state identificate come infezioni virali ma che hanno un decorso ,un esordio subacuto o cronico,tale da far pensare ad una malattia degenerativa.

Le infezioni che vi ho accennato prima sono infezioni che hanno sempre un esordio acuto o sub-acuto ed una evoluzione rapida, mentre invece queste sono infezioni che si presentano lentamente e si presentano spesso molti anni dopo l'infezione virale che è stata contratta, cioè si parla di virus come quello del morbillo che è causa della panencefalite sclerosante sub-acuta, come quello della rosolia che è causa della panencefalite progressiva, che hanno infettato un individuo molto anni prima e che dopo molti anni viene fuori l'infezione perché si pensa che questi virus siano stati modificati nel loro genoma dalla permanenza nel sistema nervoso e che siano andati incontro ad un rallentamento del loro sviluppo però hanno determinato dei danni cerebrali che dopo un certo livello diventano gravissimi, perché tutte queste malattie sono rapidamente mortali.

La *panencefalite sclerosante* soprattutto, poi la *panencefalite rubeolica*, la *leucoencefalite multifocale progressiva dell'immunodeficiente*.

*L'encefalite letargica di von Economo* è una malattia che oggi non si vede più e che voi potete solo studiare sul libro; è stata la conseguenza di quella influenza della seconda decade del secolo scorso che poi ha portato per moltissimi anni a quella sintomatologia che è stata oggetto del libro e del film con Robert De Niro :*"Risvegli"*. Quelli erano tutti malati di questa encefalite, erano persone che dormivano e che lui risvegliò con la L-Dopa, il farmaco che ora si usa nel morbo di Parkinson.

Poi ci sono le :

### **Encefalopatie spongiformi trasmissibili (malattie da prioni)**

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

L'importanza di queste malattie non deriva dalla loro incidenza, infatti ogni anno abbiamo 1 o 2 casi per milione di abitanti quindi per fortuna sono molto rare. La loro importanza deriva dall'agente etiologico, che ha modificato dei dogmi della medicina: cioè che può essere contagiosa una proteina. Noi abbiamo sempre studiato che la contagiosità è degli acidi nucleici che hanno solo la loro capacità di replicarsi, mentre i prioni sono delle proteine.

La CJD( Creutzfeldt Jacob disease) è nella grande maggioranza dei casi sporadica ma può essere anche geneticamente determinata oltre che iatrogena.

Mentre invece la sindrome atassica familiare (GSSD) è soltanto geneticamente determinata.

L'Insonnia familiare fatale è solo geneticamente determinata sempre per le proteine prioniche.

Poi il Kuru, che sembra sia scomparso, è determinato dal contagio familiare di popolazioni che effettuavano il cannibalismo, in particolare del cervello della matriarca, per cui si infettavano i bambini soprattutto che erano piccoli e dovevano accumulare saggezza mangiando il cervello della nonna morta e se questa era affetta dal Kuru trasmetteva la patologia. Per questa scoperta del Kuru e della infettività c'è stato il premio nobel degli anni in cui mi sono laureato.

Molto più recentemente Prusiner ha vinto un altro premio nobel sempre per queste malattie così rare per aver identificato la modificazione conformazionale della proteina prionica, aprendo questo scenario nuovo di eziopatogenesi possibile nelle malattie legate ad accumulo di proteine malconformate.

### **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)

Dal punto di vista epidemiologico la loro importanza è enorme perché sono il 50% di tutte le patologie del SN. Sembra che questa sia un'affermazione non vera, sembra sia diventata la seconda causa di morte. Sono sicuramente la prima causa di invalidità permanente.

Nelle malattie cerebrovascolari i 4/5 almeno, significa l'80% degli ictus sono ischemici e il 20% circa sono emorragici, distinti in intraparenchimali e subaracnoidei.

Come la definiamo una malattia cerebrovascolare(MCV)?

La MCV comprende qualsiasi alterazione cerebrale, leggi encefalo midollare perché anche il midollo spinale lo dovete considerare come parte del SNC, 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 comporta ischemia o emorragia cerebrale.

Perché anche il cuore? Perché c'è una percentuale di embolie cerebrali a partenza dal cuore per una valvulopatia, per una fibrillazione atriale, e di conseguenza anche la patologia del cuore deve rientrare tra le possibili patologie cerebro vascolari; naturalmente purché la patologia del cuore abbia embolizzato il SN.

Nella maggior parte dei casi e lo vedremo insieme gli ictus ischemici sono legati ad una patologia dei tronchi sovraaortici.

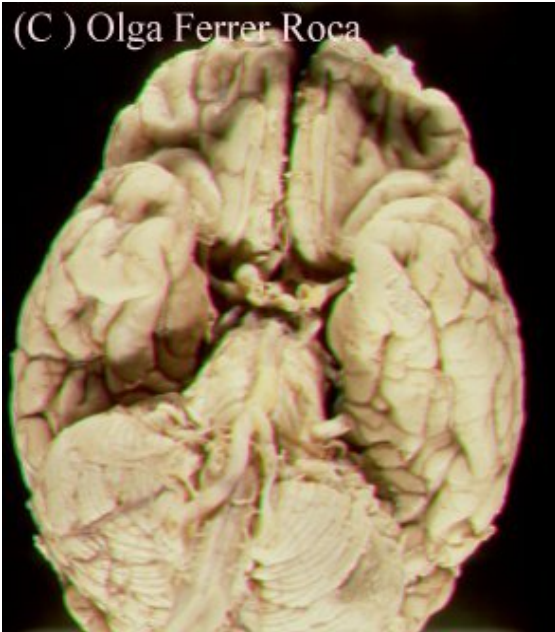
Caratteristica ma non patognomica è la sindrome ictale; proprio per quello che vi ho detto prima voi potete avere dei tumori cerebrali che si presentano esattamente come un ictus. Quindi è tipico che una malattia cerebrovascolare si presenti con un ictus, ma l'ictus non è patognomico di malattie cerebrovascolari, in quanto potrebbe esserci un tumore.

Che cos'è in ICTUS?

È un deficit neurologico focale improvviso non convulsivo. Cioè una patologia improvvisa focale e dobbiamo escludere l'epilessia la cui eziopatogenesi non è cerebrovascolare, anche se l'infarto cerebrovascolare può condurre ad epilessia post-infartuale o post-ictale.

## ANEURISMA CONGENITO

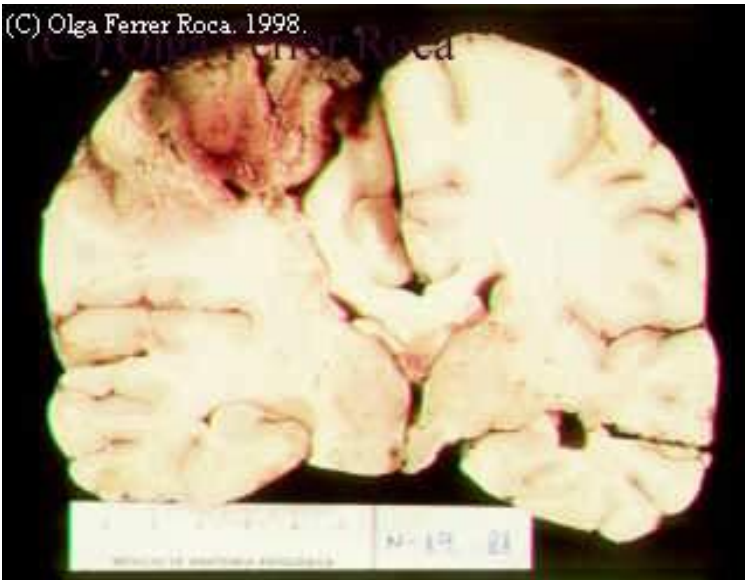
(C) Olga Ferrer Roca



Questa è un'immagine di un aneurisma del poligono di Willis. Vedete c'è una dilatazione che se si rompe provocherà un'emorragia sub-aracnoidea( perché non sta nel parenchima). Possiamo avere emorragie intraparenchimali solo se la pressione nel sangue è tale da sfondare il parenchima ed entrarci dentro.

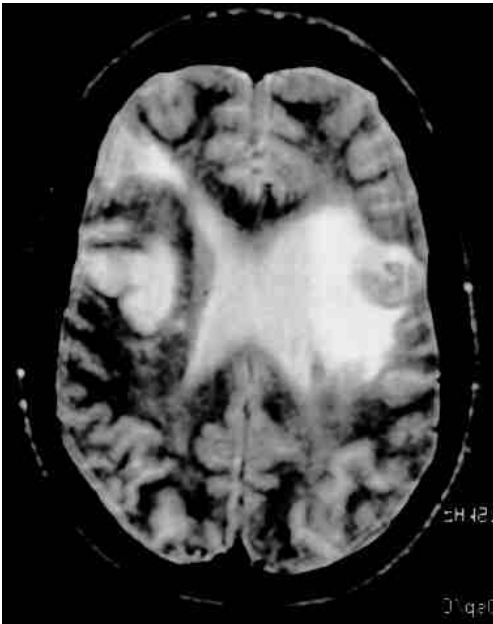
## INFARTO ROSSO

(C) Olga Ferrer Roca, 1998.



È un infarto ischemico in cui c'è stata la cattiva riperfusione del territorio citato, nel frattempo l'endotelio è andato in necrosi per cui il sangue durante la riperfusione passa

nel territorio infartuato e quindi si ha un infarto rosso. Questa non è una cosa buona, questi sono i casi in cui la riperfusione crea più danni di quanti ne aveva determinati da sola l'ischemia.



Questa è l'immagine in una RMN di una ipointensità di segnale per un infarto dell'emisfero cerebrale sinistro, che avrà causato una sintomatologia da capsula interna con una sindrome da emiplegia, emianestesia, emianopsia controlaterale.

### TRAUMI CRANIOCEREBRALI E SPINALI

I traumi sono la principale causa di morte delle persone giovani di età inferiore ai 44 anni.

Circa la metà di questi morti ha avuto un trauma cranico; esistono problemi di conoscenza e comprensione fisiopatologica. Cioè se tu hai un'emorragia da trauma cranico, da contusione e allora la fisiopatologia è più comprensibile, in questo caso c'è un evento meccanico che ha determinato il danno del parenchima. Ma ci sono dei casi in cui tu hai soltanto una commozione cerebrale, oppure tu non hai neanche una commozione cerebrale evidente, però hai un danno permanente da trauma cranico che è quella condizione poco conosciuta che si chiama *danno assonale tardivo*. Qual è il consiglio? Cercate di non avere traumi cranici!!!

## 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

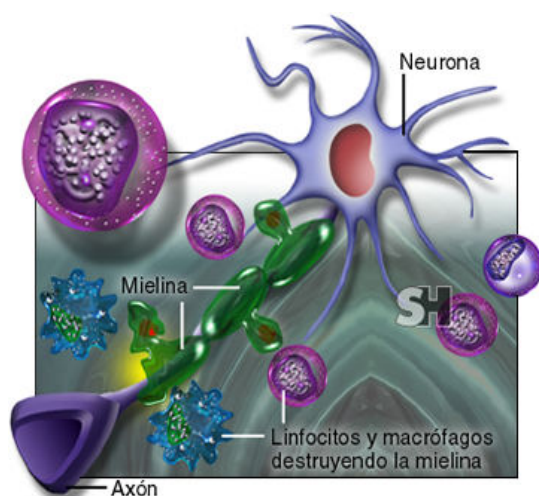
Questo capitolo è molto importante perché riuscire ad inserire una malattia neurologica cronica in questo capitolo apre le porte alla terapia patogenetica, laddove invece finché non riesci ad inserirla non hai idea di come fare terapia patogenetica. Cioè l'aver capito ad esempio che la Sclerosi multipla è una malattia immunomediata del SNC ha aperto le porte alla ricerca di una terapia che potesse bloccare questo meccanismo immunomediato.

La stessa cosa per la Poliradicolonevrite subacuta di Guillain Barret, la stessa cosa la cosa vale per la Miastenia Gravis, per la Polimiosite e Dermatopolimiosite che sono le malattie immunomediate del SNC, del SNP della giunzione neuromuscolare. Oggi noi riusciamo a risolvere il problema in molti di questi malati e a migliorare la loro condizione in tutti.

Sicuramente la diagnosi per una malattia di meccanismo immunomediato apre degli spiragli alla terapia patogenetica, non ancora per la terapia etiologica, perché per le malattie autoimmunitarie ancora nessuno sa l'etiologia.

Questa è l'esempio della Miastenia, ne parleremo poi.

Questo è il caso della demielinizzazione immunomediata, che è responsabile nel SNC di Sclerosi multipla.



Questo è un capitolo molto importante in neurologia e purtroppo non abbiamo cure per le malattie genetiche del Sistema Nervoso ,del DNA mitocondriale e nucleare.

Sono importantissimi in neurologia perché circa il 90% delle malattie geneticamente determinate sono del SN del muscolo scheletrico o degli organi di senso, cioè del SN e dei suoi recettori ed effettori.

Con l'avvento della neurochimica e della genetica molecolare si è proceduto alla identificazione di così tante malattie metaboliche ed ereditarie(circa 6000 catalogate da Mc Kusick) che è divenuto difficile tenere a mente i loro nomi, il gene mutato, il cromosoma mutato, il cromosoma imputato ,il nome dell'enzima o della proteina alterata o non espressa, la sindrome clinica del genotipo anche perché la relazione genotipo-fenotipo non è assolutamente costante.

Compito del neurologo è identificare il fenotipo clinico e mirare le analisi biochimiche e genetiche alla ricerca delle possibili mutazioni.

Quindi estendere le analisi ai genitori e a definire :il trattamento se è possibile ,la prognosi sempre ed infine offrire una consulenza genetica -clinica alla famiglia.

Io ho rinunciato a ricordare tutte le mutazione per cui ricorro al pc che ha tanta memoria m,ma quello che è importante dello studio delle relazioni tra genotipo e fenotipo è che noi abbiamo una grande varietà di quest'ultime. Cioè un certo genotipo non corrisponde necessariamente ad un certo fenotipo e viceversa. Questo aumenta la difficoltà diagnostica. Ma il compito del neurologo clinico è quello di identificare il fenotipo clinico , cioè descrivere bene la sindrome e quindi mirare le analisi biochimiche e genetiche alla ricerca di possibili mutazioni. Una volta fatto questo se il laboratorio di genetica vi dà la risposta ,tu poi come clinico neurologi devi richiamare la famiglia,dare informazioni nel pieno rispetto alla libertà individuale.,per far decidere a persone affette se continuare a riprodursi,se fare controlli genetici, durante la gestazione e portare avanti o meno la gravidanza.

Il ruolo del medico è quello di informare e oggi possiamo fare diagnosi precliniche ,diagnosi prenatali,tutto partendo dall'analisi del fenotipo.

Noi abbiamo diversi tipi di patologie genetiche :

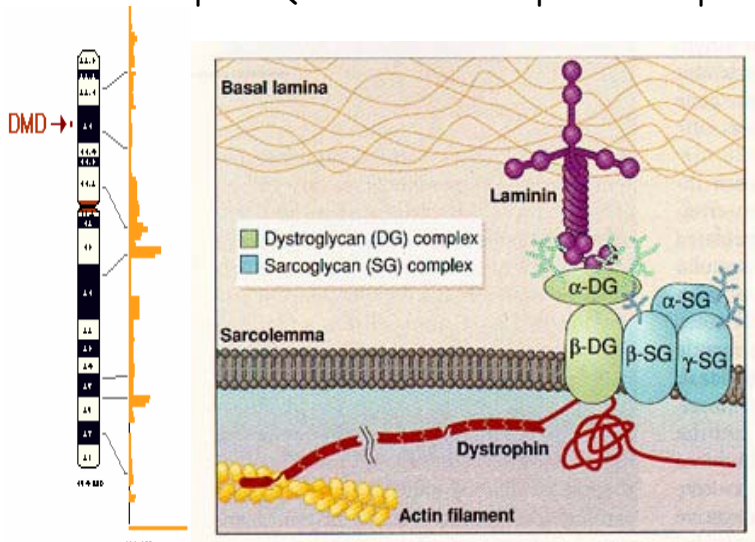
## **Malattie genetiche del Sistema Nervoso**

### **DNA nucleare e mitocondriale**

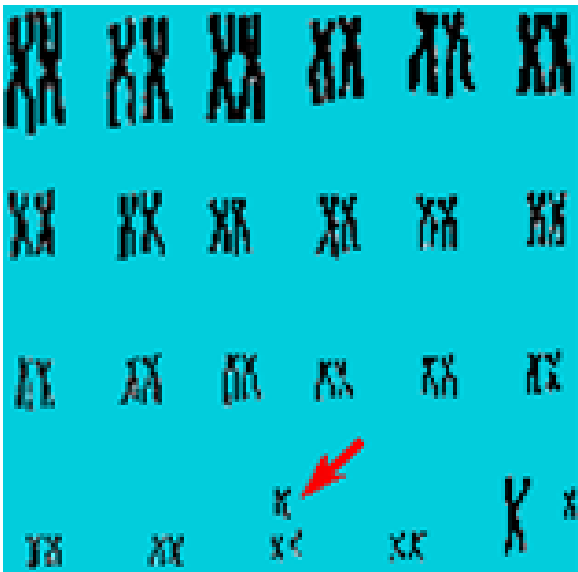
- Patologie monogeniche a trasmissione mendeliana
- Patologie multifattoriali
- Aberrazioni cromosomiche
- Malattie mitocondriali a trasmissione materna quasi esclusiva

Ci sono patologie a trasmissione mendeliana e patologie mitocondriali che non sono a trasmissione mendeliana ma piuttosto a trasmissione materna X-linked .Sentirete meglio questa storia .

Questo è l'esempio della Distrofia Muscolare di Duchenne con la mutazione alivello del cromosoma Xp21 . Questo lo ricordo perché è il primo che ho imparato:



Questa è la trisomia 21 della Sindrome di Down.



Che cosa devo ancora dirvi ?

Uno dei meccanismi che può certamente essere responsabile dell'altissima frequenza con cui una mutazione danneggia il sistema nervoso può essere il fatto che 1/3 del genoma umano è espresso specificamente nello sviluppo de SN.

La frequenza già ve l'ho detta(80-90% di tutte le malattie genetiche). Ma secondo me,c'è anche un altro motivo ,non è soltanto il numero di geni che si esprime specificamente

nello sviluppo del SN ma è anche il fatto che i neuroni sono cellule perenni, questo è l'altro motivo per cui noi abbiamo tante malattie neurologiche ad etiologia genetica. I geni mutati, prendi per esempio il gene della Corea di Huntington, cromosoma 4, il gene mutato antitina si esprime nel cervello clinicamente tra i 30-40 a.a. eppure è presente fin dallo sviluppo embrionale.

Significa che per raggiungere il volume di danno responsabile della sindrome clinica ci mette 30-40 a.a., solo i neuroni stanno lì a subire questo danno per 30-40 anni. Le altre cellule infatti si sono ricambiate e ricombinandosi perdono quell'accumulo di danno molecolare e di conseguenza non si esprime il gene mutato. Vi convince questa spiegazione? Se tutte le patologie genetiche sono familiari non tutte le patologie familiari sono genetiche.

Questo probabilmente lo sapevate cioè la familiarità non vuol dire gene mutato.

Poi vi parlerò delle Affezioni Metaboliche Acquisite.

#### **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'etiopatogenesi è ancora sconosciuta?

Sono tutte quelle che non rientrano oggi in nessuno di quei capitoli, soprattutto le malattie cosiddette Degenerative Sporadiche :

- Morbo di Parkinson
- Morbo di Alzheimer
- Demenze Fronto-Temporale
- Sclerosi Laterale Amiotrofica

Sono tutte malattie prevalentemente sporadiche per le quali non sappiamo l'etiopatogenesi. Sono tutte malattie per le quali c'è l'analogo geneticamente determinato. Per il Morbo di Parkinson raramente può essere nemicamente determinato con una trasmissione mendeliana, il morbo di Alzheimer anche, idem la demenza fronto-temporale e la SLA.

E' molto importante questo fatto perché attraverso questi geni raramente mutati, possiamo cercare di capire come senza la mutazione genetica si può arrivare allo

stesso risultato. Cioè se noi sappiamo che nella SLA, sapendo che nei pochi casi geneticamente determinati il gene mutato codifica per una superossido-dismutasi che è un enzima che rientra nel metabolismo dei radicali liberi dell'ossigeno che sono sicuramente neurotossici, ecco questo ha aperto una pista per andare alla ricerca di come si possono determinare danni dei motoneuroni attraverso accumulo di radicali dell'ossigeno indipendentemente dalla modificazione genica per la superossidodismutasi. La stessa cosa è per la  $\beta$ -amiloide nella malattia di Alzheimer, se una mutazione di un gene per la  $\beta$ - amiloide può determinare questa malattia trasmessa ereditariamente, e noi sappiamo che la  $\beta$ - amiloide si accumula nel cervello dei malati di Alzheimer anche sporadici e allora la pista per seguire gli eventi molecolari che portano all'accumulo di amiloide nella forma geneticamente determinata può essere utile anche per seguire la forma sporadica.

Che cosa intendiamo per degenerative?

Degenerazione è un termine usato in società per dire che tu sei un degenerato, che ti comporti male, sono delle aberrazioni cellulari che portano a perdita progressiva della funzione e a morte. Oggi si parla molto di apoptosi come meccanismo che sta alla base della degenerazione ma io certamente non sono d'accordo nel ritenere che l'apoptosi sia l'unico meccanismo che porta alla degenerazione.

Qual è la caratteristica clinica principale delle malattie degenerative?

L'esordio è insidioso e tardivo; si deve accumulare il danno. Un parkinsoniano diventa clinicamente tale quando ormai più dell'80% dei suoi neuroni dopaminergici è degenerato (c'è bisogno dell'accumulo). Ha cominciato questa patologia degenerativa molti anni prima però clinicamente non si manifestava fino a che non si era raggiunto questo volume lesionale.

**DECORSO PROGRESSIVO:** queste persone non sanno dire né il giorno né il mese in cui la malattia è cominciata, sanno dire approssimativamente l'anno, e questo vale anche per tutte queste malattie; ma certamente tutti raccontano che stanno ogni anno peggio, con un decorso prolungato, con manifestazioni bilaterali dei deficit funzionali, tutto però spesso in modo asimmetrico.

Il morbo di Alzheimer non evolve in modo sincrono nelle due cortecce cerebrali, l'una è più affetta dell'altra; la stessa cosa per il parkinson: un circuito nigro-striatale, quello di Dx o quello di Sx è coinvolto più dell'altro, più precocemente dell'altro. I motoneuroni spinali di un lato sono molto più coinvolti dell'altro nella SLA, quindi è bilaterale ma molto frequentemente asimmetrica, con coinvolgimento selettivo di sistemi neuronali anatomicamente e fisiologicamente correlati, ed è questo che dà alle malattie degenerative una presentazione sindromica che è diagnostica; cioè io faccio diagnosi della

sindrome di Alzheimer sulla base della sindrome. Cioè la sindrome clinica è così caratteristica perché dipende direttamente dalla maggiore vulnerabilità selettiva di alcuni neuroni rispetto a quel processo degenerativo. È così che le riconosciamo perché la diagnosi di certezza è una diagnosi che deriva dalla neuropatologia post-mortem di queste patologie.

Quali sono i meccanismi proposti per i disturbi funzionali critici o cronici senza alterazioni anatomiche? Qui c'è anche la cefalea a grappolo ed epilessia primaria?

Che cosa c'è dietro a questi disturbi funzionali critici cui non corrisponde alcuna alterazione anatomica?

Ecco qui, c'è un importante messaggio che io ho da darvi perché nel linguaggio corrente medico, funzionale significa nevrotico, psicotico, cioè non organico, e questo è profondamente sbagliato; perché se noi consideriamo come organica una malattia solo se il volume lesionale è visibile con mezzi che abbiamo a disposizione, in Rx, in TC, in RMN o addirittura al microscopio allora noi escludiamo dalla medicina una grandissima parte di patologie, e non teniamo presente che anche il molecolare è organico. Noi oggi nella maggior parte dei casi il molecolare non lo vediamo se non lo andiamo a cercare specificamente, perché il molecolare non si vede se non con analisi molecolari specifiche. Allora la mia interpretazione del termine funzionale è questa: non è non organico, che poi per molti medici significa "tu non hai niente!" cosa molto mortificante per il malato, che si sente solo e incompreso e ha sfiducia nella classe medica, il disturbo molecolare è un disturbo che si realizza esclusivamente in coincidenza con una serie di eventi come nell'epilessia, nell'emicrania, in tante patologie senza un substrato. Una delle chiavi di lettura è: sono tutti quegli eventi critici funzionali cui non corrisponde un'alterazione anatomica visibile, sono delle patologie dei canali ionici, le cosiddette "canalopatie", che oggi vengono studiate a livello genico e a livello molecolare. Ci sono patologie funzionali del cuore, delle aritmie, che hanno alla base una canalopatia; "altro che non hai niente, sei un po' nervoso e ti sbatte il cuore!". La stessa cosa per l'emicrania, sono state dimostrate che sono delle canalopatie, la stessa cosa per alcune epilessie. Quindi il termine funzionale significa che c'è un disordine della funzione, di un apparato subcellulare e per questo non visibile che in alcuni casi è stato già identificato come canalopatia, in altri casi può non essere ancora stato identificato e che può essere o meno geneticamente determinato.

