

Neuro-oncologia medica

La neuro-oncologia può essere affrontata sotto molti punti di vista, naturalmente è importante la valutazione epidemiologica della patologia tumorale del sistema nervoso, è importante l'analisi dei meccanismi che conducono alla malignizzazione dei glomi, è importante lo studio istogenetico dei tumori cerebrali, ma noi ci soffermeremo soprattutto su un aspetto, fondamentale per tutti i medici, e cioè la *sintomaticità* dei tumori cerebrali; in oltre accenneremo anche ai tumori midollari, dei nervi periferici, delle radici affinché possiamo imparare a riconoscere la possibilità che un pz abbia un tumore del sistema nervoso sulla base dei sintomi e dei segni. Sarà molto utile a questo scopo ripetere le sindromi perché è chiaro che se le sindromi sono legate a una certa sede di lesione e sono indipendenti dal meccanismo etiopatogenetico, è chiaro che ci troveremo, nell'ambito di queste sindromi, dinanzi a sindromi focali che sono fondamentalmente le stesse che si ritrovano in altre patologie come quelle cerebrovascolari, infettive, quindi questo sarà il fulcro del nostro approccio.

Epidemiologia dei tumori cerebrali:

- tumori cerebrali primitivi: incidenza del 4,5 %; tale percentuale non è una percentuale bassa;
- mortalità particolarmente elevata;
- metastasi cerebrali sono la causa del 25% delle morti in portatori di cancro;
- sono, tra le patologie intracraniche, la seconda causa di morte dopo gli ictus (e gli ictus come abbiamo già visto sono la seconda causa di morte in generale);
- nei bambini i tumori cerebrali primitivi sono molto frequenti e sono il 22% di tutte le neoplasie dell'infanzia, essendo secondi solo alle leucemie;

Sicuramente quindi queste patologia sono importanti anche per la loro incidenza e prevalenza.

Ora vediamo ciò che è importante per il medico, il neurologo in termini di neuro-oncologia:

I tumori possono svilupparsi in:

- cavità cranica
- canale spinale

Alcuni di essi sono benigni (il craniofaringioma non è un tumore neoplastico); alcuni tendono a crescere in aree particolari della cavità cranica e quindi sono ipotizzabili anche sulla base delle sindromi neurologiche, altri invece non danno delle sindromi neurologiche caratteristiche in quanto si accrescono in sedi non particolari.

I tumori cerebrali vanno particolarmente sospettati in pz con:

- aids;
- neurofibromatosi;
- cancerosi sistemiche.

La malignità dei tumori dipende da:

- velocità di crescita;
- capacità infiltrativa;
- sede (per la gravità delle sindromi che determinano e per gli eventuali interventi chirurgici citoriduttivi di cui necessitano);

Quindi la malignità va valutata non solo in termini istogenetici ma anche in termini di localizzazione e poi sulla base delle sindromi paraneoplastiche.

La sede preferenziale dei tumori intracranici varia con l'età: dalla nascita a 70 anni c'è una separazione netta, che corrisponde all'età di 20 anni, caratterizzata dalla tendenza:

- fino ai 20 anni di sviluppare tumori in fossa cranica posteriore
- dopo i 20 anni fino alle fasi più avanzate della vita, la tendenza ad avere tumori degli emisferi cerebrali

I tumori dell'infanzia, che si sviluppano soprattutto in fossa cranica posteriore sono:

- retinoblastoma (che non è più presente nell'età avanzata)
- ependimoma (che è un tumore che si ritrova anche in età giovanile ma negli emisferi cerebrali mentre nell'infanzia è un tumore della fossa cranica posteriore)
- astrocitoma pilocitico (che è abbastanza caratteristico perché non si ritrova nelle altre fasce d'età)
- craniofaringioma
- tumore dei plessi corioidei.

I tumori, invece, degli emisferi cerebrali nelle fasi più avanzate della vita come l'età giovane-adulta o in età presenile-senile sono soprattutto:

- glomi
- astrocitoma
- astrocitoma anaplastico
- oligodendroglioma
- ependimoma
- meningioma

In età ancora più avanzata:

- glioblastoma (che non è altro che un astrocitoma o un oligodendroglioma diventati altamente maligni)
- astrocitoma anaplastico
- oligodendroglioma anaplastico
- carcinomi metastatici
- linfomi
- meningiomi
- adenomi dell'ipofisi

Quindi la cosa più importante è che la fossa cranica posteriore è la sede preferenziale in età infantile giovanile mentre gli emisferi cerebrali nell'età maturo senile; altra cosa importante è che i tumori in età infantile sono diversi e che in età giovane adulta in genere sono meno maligni e la malignizzazione è caratteristica dell'età senile (molto spesso gli astrocitomi si trasformano col passare degli anni in glioblastomi o astrocitomi anaplastici, la stessa cosa avviene per gli oligodendrogliomi, e ciò

avviene per variazioni che avvengono nell'espressione genica delle cellule neoplastiche dei glomi con il passare del tempo con espressione di geni che determinano una più alta malignità).

Quella che segue ora è la parte fondamentale da imparare cioè come si presentano i tumori del sistema nervoso:

i tumori possono determinare sintomatologia attraverso una serie di meccanismi:

1) distruzione tissutale focale (è ovvio che più maligni, infiltrativi sono più daranno luogo a distruzione tissutale focale e quindi a sindromi focali)

2) edema peritumorale vasogenico legato al fatto che quanto più maligno è quel tumore (quindi le metastasi prima di tutto ma anche i glioblastomi) tanto più determinerà un grave edema perifocale perché la vascolarizzazione non è tipica del sistema nervoso centrale ma è quella tipica del tumore cioè un endotelio fenestrato per cui è molto facile che si abbia un'alterazione dell'omeostasi locale con formazione di un grosso edema e naturalmente l'edema contribuisce alla sindrome perché si può avere una sindrome focale non solo per via della distruzione tissutale ma anche per via dell'edema e infatti è estremamente frequente che alcuni pz arrivino alla nostra osservazione con gravi sindromi focali e al trattamento con steroidi endovena ad alto dosaggio abbiano un miglioramento straordinario; tale miglioramento non è certamente legato alla citoriduzione ma è legato alla riduzione dell'edema (farmaci antiedemigeni) perché gli steroidi, che non hanno efficacia nel trattamento dell'edema citotossico che è essenzialmente l'edema ischemico o ipossiemico, sono degli ottimi farmaci per riparare la parete basale lì dove c'è una rottura della parete per cui riescono a far rientrare moltissimi dei sintomi legati all'edema peritumorale; può capitare infatti che alcuni pz arrivino addirittura in coma e si riprendano alla somministrazione di steroidi. Ovviamente il trattamento con gli steroidi è solo palliativo e temporaneo perché poi si passa inevitabilmente alla distruzione tissutale focale.

3) dislocazione delle strutture intracraniche perché se una massa tumorale, che è formata da cellule neoplastiche e edema peritumorale, cresce nella cavità cranica tenderà a occupare spazi che sono occupati normalmente da altre strutture e tale compressione determinerà dei danni:

- di tipo acuto se la compressione ab estrinseco si ha su vasi sanguigni perché è chiaro che sia se comprimano una vena si a che comprimano un'arteria le conseguenze sono gravi e saranno di tipo ischemico se viene compressa un'arteria e saranno di tipo edema venoso se viene compressa una vena e quindi anche con stravasi di sangue venoso. Ovviamente non è soltanto su strutture vasali che la compressione può causare danni ma anche sui neuroni naturalmente o sulle cellule gliali perché questi non tollerano di essere compressi e dislocati. E' chiaro che maggiore è la massa, maggiori saranno le dislocazioni e ovviamente ci sarà una sintomatologia interamente legata alle dislocazioni: massa neoplastica che procura lesioni perché infila i vari territori → edema peritumorale → dislocazione di strutture → a ciò poi ovviamente segue l'ipertensione endocranica che già di per sé determina dei danni anche mortali: raggiunto un certo volume di contenuto cranico, anche per piccolissimi aumenti di volume si ha una grave ipertensione che da focale

diviene globale; man mano che la pressione cresce, la tendenza a dislocare strutture diventa sempre maggiore e tale dislocazione spinge l'encefalo, che è una struttura estremamente morbida che non oppone resistenza meccanica, contro strutture ossee e contro la dura meninge (il nostro cervello deve essere immaginato come una boa galleggiante perché in realtà è come se non avesse gravità perché galleggia all'interno del liquor ed è così che non si traumatizza, a meno che non si ha un forte trauma cranico e in quel caso va a sbattere contro le strutture ossee). Nel caso in cui aumenta la pressione, questa schiaccia il liquor e quindi il parenchima del sistema nervoso viene spinto, compresso o contro la dura meninge (che è dura, fibrosa) o addirittura contro le pareti ossee che soprattutto alla base del cranio sono ricche di asperità fino alla possibilità che addirittura l'aumento pressorio spinga l'encefalo verso il forame occipitale (che ha un suo diametro più che sufficiente per contenere il tratto di passaggio bulbo cervicale ma assolutamente insufficiente per contenere anche le tonsille cerebellari o addirittura parte degli emisferi cerebellari insieme al bulbo) e quindi la pressione ossea intorno strozza quella parte di parenchima (che tra l'altro è una parte di parenchima che contiene i centri di regolazione cardiorespiratoria) e quindi sopraggiunge la morte per incuneamento bulbare.

Quindi l'ipertensione endocranica può determinare a distanza dalla crescita neoplastica dei gravi danni.

4) La presenza di tutte le modificazioni legate alla crescita neoplastica, all'edema di per sé etc etc possono determinare ipereccitabilità neuronale e quindi crisi epilettiche. Anche queste sono delle modificazioni che possono dare luogo a una sindrome specifica.

Quindi si hanno segni e sintomi da patologia neoplastica del cervello e del midollo spinale che conseguono alla combinazione di tutti questi fattori cioè ai deficit focali (legati alla distruzione tissutale, all'edema, alla dislocazione di strutture intracraniche), alterazioni sul piano sintomatologico quindi sindromi legate strettamente all'ipertensione endocranica e poi sindromi epilettiche. Così si presentano clinicamente i tumori.

Si è soliti in medicina pensare che i tumori abbiano un esordio clinico molto lento e subdolo e una lenta progressione; per il sistema nervoso ciò è possibile per i tumori benigni (meningioma) però assolutamente non è una regola fissa cioè è molto frequente invece che l'esordio della sintomatologia legata a un tumore cerebrale sia acuta o subacuta, addirittura simil-ictale; quindi di fronte a un evento ictale, che è caratterizzato da un deficit neurologico ad esordio improvviso, bisogna pensare anche alla possibilità che questo sia dovuto a un tumore.

Figura: Oligodendrocitoma : tra i glomi l'oligodendrocitoma è quello meno maligno, però può malignizzare come l'astrocitoma. Questa figura serve a far comprendere la dislocazione che ne deriva: in parte soffrirà la regione omolaterale perché i nuclei della base (caudato, putamen, talamo..) tendono a essere dislocati dal tumore ma anche controlateralmente la dislocazione di per sé produrrà ad esempio edema venoso da compressione del sistema venoso e di conseguenza dei danni strettamente legati alla dislocazione; ancora può venir fuori un idrocefalo etc.

Figura: Tumore metastatico: questa immagine serve a far comprendere che ci sono alcuni tumori che fondamentalmente dislocano, mentre altri tumori e cioè quelli più maligni invece infiltrano con minime dilocazioni. Quindi i tumori maligni, o le metastasi tumorali cerebrali più che dislocare infiltrano; in minima parte c'è comunque dislocazione ma questa è legata all'edema peritumorale venoso che è un edema rosso cioè c'è diapedesi di cellule sanguigne. Quindi i tumori più maligni difficilmente ci daranno un quadro di ipertensione endocranica (che è molto più determinata dai tumori benigni) e difficilmente danno una sintomatologia legata alla massa che cresce.

Per quanto riguarda la sintomatologia specifica, possiamo per comodità dividere le sindromi legate alla crescita neoplastica lobo per lobo; è chiaro che, per un dato tumore, non necessariamente devono essere presenti tutti i segni che verranno descritti; ciò è possibile ma non necessario.

TUMORI DEL LOBO FRONTALE:

- **demenza da alterazione della personalità**: perché il lobo frontale è la sede fondamentale della nostra personalità; quindi si differenzia dalla demenza temporale con disturbi della memoria ma è una demenza caratterizzata proprio da alterazioni della personalità (una persona che è conosciuta per avere una certa personalità, o un certo carattere all'improvviso cambia personalità facendo cose che nessuno mai prima si sarebbe aspettato.). Alcuni esempi:
 - moriatico (colui che ride per qualsiasi cosa)
 - sboccato (usare un linguaggio volgare)
 - senza pudore

Quindi la demenza frontale è soprattutto una demenza in cui si nota una variazione di personalità.

- **disturbi dell'attenzione**: un pz con una lesione frontale non riesce a mantenere l'attenzione legata a un argomento ma deve per forza muoversi continuamente, divagare senza mai approfondire nulla, quindi con grande superficialità e quindi naturalmente non riesce nemmeno a imparare nulla e allora si può pensare a un disturbo della memoria ma sicuramente è un disturbo della memoria secondario a disturbo dell'attenzione perchè non è possibile memorizzare se non si sta attenti però la funzione memorizzazione è una funzione separata dalla funzione attenzione; perchè per imparare noi abbiamo bisogno da una parte dell'attenzione (che ci è fornita dal lobo frontale cioè il lobo frontale ci mantiene attenti a un argomento: per poter essere attenti a un argomento dobbiamo avere interesse per quell'argomento e l'interesse nasce in rapporto o a un istinto, alla paura... etc. esempio: alcuni studi fatti hanno messo alla luce come alcuni eventi che hanno colpito il mondo, come l'assassinio del presidente Kennedy per le generazioni passate o l'11 settembre per i più giovani, abbiano lasciato un ricordo indelebile nella mente delle persone interrogate e cioè queste ricordavano perfettamente cosa stavano facendo nel preciso momento in cui ebbero la notizia dalla radio o dalla tv e ciò è legato all'emozione di quell'evento; l'interesse può nascere in relazione a una programmazione come accade ad esempio per lo studente di

medicina che è interessato alle lezioni di medicina perché vuole diventare medico; noi non memorizziamo tutto ciò che non ci interessa, che non ci colpisce e ciò accade per fortuna altrimenti saremmo come una cinepresa che memorizza tutto ciò a cui assistiamo nella nostra vita). Quindi dicevamo che per imparare abbiamo bisogno di attenzione e memorizzazione e questa articolazione fronto-temporale mette in moto questo meccanismo, se vogliamo, automatico di memorizzazione che è il circuito di Papez, ma è il lobo frontale che lo mette in moto e lo mette in moto in modo da consolidare tanto più le informazioni che ci interessano nella vita, certe volte nella maniera assolutamente più inverosimile. Ciò accade non solo nell'uomo ma anche nell'animale, infatti l'imprinting è stato studiato fundamentalmente negli animali cioè queste memorie originali, indimenticabili per cui rimangono impresse per tutta la vita.

- **parkinsonismo** : come sappiamo si può avere una sindrome parkinsoniana per via della degenerazione nigro-striatale fundamentalmente per deficit dopaminergici, ma si può avere il parkinsonismo anche quando un tumore o direttamente invade i gangli della base, per cui lo striato viene invaso e di conseguenza anche se la substantia nigra libera o cmq è capace di produrre dopamina questa non ha efficacia perché i recettori sui neuroni striatali sono ormai distrutti, oppure quando c'è una lesione della corteccia premotoria e delle sue connessioni con i gangli della base (non dobbiamo dimenticare che noi ci muoviamo attraverso un programma di movimento che è frontale; questo programma di movimento è soprattutto l'obbiettivo del nostro movimento infatti il lobo frontale non si occupa della programmazione di tutta la sequenza di movimenti che devono essere compiuti ma soltanto di alcuni parametri fondamentali per il movimento poi la corteccia trasferisce ai nuclei della base i parametri cioè gli obbiettivi del movimento e sono poi i nuclei della base a organizzare tutti gli automatismi motori che servono per raggiungere quegli obbiettivi motori secondo quei parametri); quindi queste connessioni possono essere lesionate e di conseguenza si può avere un danno nell'organizzazione dei movimenti per via della lesione frontale.

- la stessa cosa accade per il cervelletto perché il lobo frontale non solo riceve via talamica tutte le informazioni in uscita dal cervelletto per la coordinazione dei movimenti ma il cervelletto riceve il programma del movimento dal lobo frontale attraverso le connessioni fronto-cerebellari e di conseguenza se un pz ha un tumore frontale, indipendentemente dalle paralisi che può avere se il tumore frontale interessa la corteccia motoria, avrà facilmente un insieme di alterazioni che vanno sotto il nome di **atassia frontale di Burns**:

→ astasia

→ abasia

per via del fatto che il controllo frontale sul cervelletto è stato perso per lesione delle connessioni fronto-cerebellari (astasia e abasia significano che il pz non riesce più a stare in piedi e quindi allarga la sua base d'appoggio come nell'atassia cerebellare vermiana e tende a perdere l'equilibrio soprattutto verso dietro; una caratteristica dei frontali è che questi tendono a cadere verso l'indietro).

Ovviamente il pz può essere aprassico e soprattutto aprassico nella marcia cioè non riuscire a organizzare i propri movimenti per camminare (e se quindi li si invita ad alzarsi e camminare questi si alzano ma non sanno assolutamente camminare, spesso per farli partire gli si dice di alzare e abbassare i piedi e loro lo fanno ma non per camminare o se gli si dice di imitare il nostro movimento di camminare riescono a partire). Questa è l'aprassia della marcia cioè lo schema di movimento, la programmazione della marcia è stata perduta perché tale funzione richiede l'integrità delle funzioni frontali.

- nella patologia frontale si ha **liberazione di automatismi motori**. Quando noi nasciamo i nostri lobi frontali non sono assolutamente ancora maturi e la loro maturità avviene intorno ai 18-20 anni quindi è una maturazione veramente lenta e d'altra parte è lì che si costruisce la nostra storia fondamentale visto che è la sede della nostra personalità; alla nascita abbiamo una serie di automatismi molto importanti:

- la **suzione** è un automatismo motorio; se noi nascessimo con i lobi frontali funzionanti noi non avremmo suzione automatica, potremmo soltanto averne la volontà e il neonato come sappiamo non ha volontà; il neonato succhia perché è per lui automatico succhiare e per succhiare egli deve avere una integrità funzionale dei circuiti della suzione e dei circuiti della deglutizione che sono per fortuna da una parte maturi alla nascita e dall'altra interamente automatici; tale automaticità poi viene perduta mano mano che si sviluppano i lobi frontali per cui noi non avremo più automatismo nella suzione, nella deglutizione come l'avevamo alla nascita; se abbiamo una patologia frontale soprattutto di tipo tumorale che lede i circuiti, la rete che serve per mettere sotto controllo questi riflessi, ricompare la suzione e altri automatismi come:
- **grasp reflex** o riflesso di prensione forzata involontaria che è tipica del neonato da stimolazione del palmo della mano e che porta a chiusura della manina ;
- **segno di Epstein** che è un segno tipicamente frontale ed è proprio l'elicitazione del riflesso di suzione picchiando debolmente il labbro superiore con il martelletto che provoca la protusione delle labbra nel malato; ovviamente occorre sempre tenere presente che invecchiando il sistema nervoso non funziona più bene per cui un po' si frontalizza, un po' si parkinsonizza, bisogna allora riuscire a valutare quando è presente un segno di Epstein parafisiologico perché legato all'età o patologico da lesione frontale .

- ovviamente nella patologia frontale si possono avere **emiparesi, emiplegie, monoparesi** in dipendenza dalla sede della lesione della patologia frontale perché la corteccia motoria è frontale, è prerolandica e quindi della porzione posteriore del lobo frontale. (**Differenza tra paresi e plegia:** la paresi è una perdita incompleta della forza, la plegia è una perdita completa della forza). Queste naturalmente sono tutte spastiche, tutte piramidali.

- **Alterazioni del linguaggio**: sono quelle caratteristiche dell'**afasia di Broca**, naturalmente quando il tumore cerebrale cresce nell'emisfero deputato al linguaggio che nella maggior parte dei casi è nell'emisfero cerebrale sinistro. L'afasia di Broca è un'afasia non fluente cioè le persone conservano la capacità di decifrare il valore simbolico, semantico delle parole ma non riescono a dirle nella maniera adeguata cioè hanno perso il vocabolario.

Questa decritta fin'ora è tutta patologia deficitaria, però si può anche avere:

- **crisi epilettiche frontali**: sono delle crisi tipicamente o adversative o Jacksoniane motorie.

- le adversative sono quelle di rotazione, cioè ci si gira verso un lato ed è chiaro che ci si gira verso il lato opposto a quello in cui si ha la crisi epilettica frontale;
- Jacksoniane motorie o motorie non jacksoniane : vediamo cosa significa perché spesso all'esame spesso non si hanno le risposte giuste. Motorio focale significa che se c'è un tumore che determina ipereccitabilità dei motoneuroni corticali dell'emisfero sinistro avrà delle clonie senza perdita di coscienza in alcuni dei muscoli dell'emilato destro e questi muscoli possono essere naturalmente della faccia, dell'arto superiore, dell'arto inferiore, di tutti i territori contemporaneamente e questa è una crisi motoria parziale. Cosa si intende per jacksoniana o marcia jacksoniana? Che si può avere la diffusione dell'incendio epilettico da un punto di partenza, che è il primo focolaio di ipereccitabilità, che poi si diffonde coinvolgendo a macchia d'olio i territori contigui della corteccia motoria e non del soma. Quindi quando all'esame vi si chiede cosa è la **marcia jacksoniana** si deve rispondere dicendo che la marcia jacksoniana è lo sviluppo di quella crisi motoria in cui c'è la partenza delle clonie da un qualche territorio muscolare e la diffusione per coinvolgimento dei muscoli la cui rappresentazione corticale è contigua. Quindi se facciamo riferimento alla rappresentazione del soma a livello della corteccia vediamo che il piede è a livello della parte inferiore del lobulo paracentrale sulla superficie mediale, poi c'è tutto l'arto inferiore, poi c'è il tronco, poi c'è l'arto superiore dalla parte prossimale a quella distale cioè la spalla, il braccio, l'avambraccio e la mano che è vicino alla faccia e alla lingua. Per cui se ad esempio (domanda d'esame) si ha una crisi che parte dalla mano con clonie che si estendono ai territori neuronali vicini significa che queste si estendono alla faccia prima di raggiungere eventualmente la spalla. Questa è la marcia jacksoniana. E' chiaro che tutte queste crisi, sia adversative che motorie parziali, possono generalizzarsi e quando generalizzano si ha perdita di coscienza e verosimilmente una contrazione di tipo tonico-clonico, solo tonico, solo clonico oppure l'inibizione completa generalizzata ma con perdita di coscienza.

- ultimo sintomo è l'**anosmia**: possibile quando il tumore cerebrale è alla base del lobo frontale e provoca compressione del tratto olfattorio che decorre alla base del lobo frontale; l'anosmia è in genere è monolaterale; è una sindrome difficile da diagnosticare ma cmq è da ricordare.

TUMORI DEL LOBO TEMPORALE

I tumori del lobo temporale si possono manifestare con:

- **Disordini del comportamento**, deliri e una serie di altri disturbi legati fondamentalmente alla perdita della memorizzazione. La perdita della memoria e della capacità di memorizzare provoca disorientamento il che porta a non accettare tale perdita e a confabulare cioè a riempire le lacune mnesiche di storie inesistenti → disturbi del comportamento anche con manifestazioni deliranti cioè con idee deliranti cioè quelle che non hanno un fondamento nella realtà ma che fanno parte di una realtà fantastica che appunto non trova riscontro nella realtà e che vengono comunque raccontate agli altri per compiacere se stessi e casomai il pz segue anche le influenze del proprio delirio fino a provocare dei grossi danni. Fondamentalmente il lobo temporale è la sede della memorizzazione e quindi la perdita di tale funzione è alla base di disturbi del comportamento, delle demenze e dei deliri.
- **Disturbi del campo visivo** perché le radiazioni ottiche passano attraverso il lobo temporale e quindi possono determinare soprattutto **emianopsie** che saranno **controlaterali** e di tipo **omonimo** cioè il lobo temporale destro lesionato determinerà un'emianopsia laterale omonima sinistra.
- Nella parte posteriore del lobo temporale, laddove c'è il crocicchio con il lobo occipitale e il lobo parietale c'è l'area di Wernike che è nell'emisfero specializzato per il linguaggio; l'area di Wernike è fondamentale per parlare perché è lì che si deposita il valore simbolico delle parole cioè il significato, la semantica. **L'afasia di Wernike** è un'afasia fluente (questa persona parla parla e parla molto bene, con le virgole nel posto giusto, una corretta sintassi, corretta grammatica, vocabolario perfetto ma ma senza alcun significato cioè la semantica è zero, e viene definita **insalata di parole**). Queste persone parlano senza comunicare e ovviamente non riescono nemmeno a ricevere comunicazione perché anche le parole altrui non vengono decodificate, non viene cioè percepito il loro significato semantico e quindi non capiscono anche se l'udito è conservato.
- Nel lobo temporale molto frequente è la possibilità di avere epilessia temporale e le crisi più frequenti sono:
 - **crisi uncinata**
 - **crisi psicomotoria**
 - **stati onirici**

Inciso del professore: ieri sera ho incontrato un malato e ho sentito la migliore descrizione di crisi uncinata che avessi mai sentito, in relazione anche al livello socioculturale della persona in questione. Egli mi ha raccontato che da circa dodici anni, ma molto raramente ogni tanto gli capita, mentre è alla guida dell'automobile, a un certo punto di trovarsi in posti che sono distanti dal percorso che doveva fare di pochi km ma anche di 50 km senza sapere né come né perché vi è arrivato. Quello che conta è che vi è arrivato, e casomai ha fatto anche benzina, e casomai ha anche pagato l'autostrada, e certamente non ha investito nessuno. Durante queste crisi egli ha allucinazioni, i nel senso che ha allucinazioni che possono essere uditive, olfattive,

visive a seconda delle vie o delle stazioni (acustica che è temporale, olfattiva che è temporale, visiva che passa per il lobo temporale) che vengono coinvolte da questo stato di ipereccitabilità. Ovviamente dopo la crisi egli non ricorda queste allucinazioni, ma se è in macchina con qualcuno durante la crisi ovviamente le racconta quindi la memoria di queste allucinazioni è dello spettatore e non è sua perché la sua memoria è completamente bloccata cioè lui è cosciente, talmente consapevole da fare tutto per bene magari anche per mezz'ora, un'ora, due ore però non memorizza completamente nulla.

Queste sono le crisi uncinata che sono delle crisi prettamente temporali.

Le crisi psicomotorie sono un po' diverse perché durante la crisi la persona si muove, sembra sveglia ma in realtà si capisce che non c'è con la sua consapevolezza e poi i suoi movimenti sono dei movimenti automatici in genere di tipo masticatorio oppure gestuale ma stereotipato. Ciò significa che mentre nella crisi uncinata la relazione (senza memorizzazione) con l'ambiente è di tipo fisiologico, nella crisi psicomotoria non è di questo tipo cioè lo spettatore si accorge che se lo richiama all'attenzione questi non risponde.

Lo stato onirico è quello stato di crisi in cui sembra che si abbia già visto, che non si abbia mai visto, come nei sogni cioè si ha l'impressione di uno stato sognante mentre non si sta dormendo. Magari si ha l'impressione di essere in un posto che non si è mai visto e magari invece ci si trova a casa propria, oppure di essere a casa propria quando ci si trova in un posto che non si è mai visto etc.

TUMORI DEL LOBO OCCIPITALE

I tumori del lobo occipitale, data la funzione di questo che è essenzialmente di tipo visivo, saranno naturalmente:

- **Disturbi del campo visivo** : disturbi più frequentemente di tipo quadrantopico che non di tipo emianopico per il fatto che le fibre delle vie visive prima di arrivare alla corteccia visiva si aprono a ventaglio;
- **Allucinazioni visive** come nella crisi uncinata ma per una patologia propria della corteccia visiva;
- **Agnosia visiva**: nelle lesioni bilaterali; il pz vede, ma non riesce a riconoscere ciò che vede cioè non riesce a riconoscere il valore dell'oggetto o della persona che vede; è legata a disfunzione della corteccia associativa della visione e non della corteccia visiva primaria, quindi dell'area intorno alla corteccia visiva primaria.

TUMORI DEL LOBO PARIETALE:

I tumori del lobo parietale daranno soprattutto una sintomatologia di tipo:

- **Aprassico**
- **Agnostico**
- **Disturbi sensitivi epicritici** se è interessata la corteccia sensitiva primaria.

Vediamo nel dettaglio:

- Aprassia : dobbiamo dividere le sindromi tipiche dell'emisfero specializzato nel linguaggio (considerato dominante) dalle sindromi tipiche dell'emisfero non

specializzato nel linguaggio (in genere il destro) e le sindromi comuni a entrambi gli emisferi in quanto rappresentano funzioni rappresentate bilateralmente:

- → Vediamo ciò che riguarda **l'emisfero specializzato nel linguaggio**:
 - **Aprassia ideomotoria**: perdita della capacità di eseguire un programma motorio per svolgere un compito anche semplice (se a un malato con aprassia motoria si dà il compito di accendere il gas della sua cucina ad esempio, mettendogli in mano la scatola dei fiammiferi, egli non riuscirà a compiere la sequenza di gesti che vanno dal tirare fuori il fiammifero dalla scatola, al mettere il pacchetto di fiammiferi nella posizione giusta da poter sfregare il fiammifero contro la striscia abrasiva, fino all'accensione del gas, egli non riuscirà a fare nulla di tutto questo casomai avvicinerà il pacchetto di fiammiferi al fornello, cioè non riesce a fare la sequenza di movimenti con la corretta successione perché non riesce più a programmarla.
 - **Sindrome di Gerstmann** : combinazione di un'agnosia destro sinistra cioè non riconoscimento e distinzione del lato destro del proprio corpo dal lato sinistro infatti se si chiede a questi pz di toccare, ad esempio, l'orecchio sinistro con la mano destra non riescono a farlo e quindi da un punto di vista clinico è anche facile da esplorare (fisiologicamente i bambini riescono verso i 3-4 anni a distinguere la destra dalla sinistra, e a volte ancora si sbagliano a quell'età) ad un'agnosia digitale (non riconoscimento delle proprie dita; il riconoscimento delle proprie dita è fondamentale perché noi usiamo la mano non solo per conoscere il mondo ma anche per riconoscerlo poi e quindi dobbiamo avere prima di tutto un buon riconoscimento delle nostre dita; è facile da esplorare perché si può chiedere, indipendentemente dal livello culturale del pz, che dito è il dito della sua mano che gli stiamo mostrando) a agrafia (se chiedi a una persona, con una lesione parietale dell'emisfero parietale sinistro, di scrivere non ci riuscirà, casomai riuscirà a dipingere ma non a scrivere) e acalculia (non riesce a mettere bene in ordine le cifre e quindi a fare calcolo adeguati). Tutto questo perché nell'emisfero di sinistra ci sono da una parte le vie di comunicazione tra lobo occipitale e area di Wernike e per scrivere c'è bisogno del buon funzionamento di queste vie perché c'è una componente visiva nello scrivere e dall'altra c'è una regione parietale vicina all'area di Wernike che ci serve per fare i calcoli che abbiamo imparato a fare da bambini.
- → vediamo ciò che riguarda invece **l'emisfero destro (non specializzato nel linguaggio)**:

- Abbiamo soprattutto **agnosie dello schema corporeo** cioè abbiamo soprattutto difficoltà a riconoscere il nostro corpo soprattutto la metà controlaterale del nostro corpo ossia quella sinistra con difficoltà a conoscerla e riconoscerla nello spazio → **emisomatoagnosia con eminegligenza sinistra** cioè è come se non avessimo affatto quella metà del nostro corpo. Se chiediamo a questi pz qual è la loro mano sinistra questi la cercherà senza trovarla.
- **Eminegligenza visiva:** così come il pz non si interessa a tutto ciò che avviene alla metà sinistra del suo corpo, così non si interessa a tutto ciò che avviene nella metà sinistra del suo campo visivo cioè non è emianoptico ma è eminegligente perché le immagini arrivano ma è come se non lo riguardassero quindi è per questo che viene detta eminegligenza.
- **Anosognosia:** se ha una paralisi dell'emilato sinistro e gli si chiede di alzare la sua mano sinistra egli dice di farlo ma in realtà non alza nulla cioè non sa di avere una paralisi nel suo emilato sinistro.
- Non riesce più a fare neanche piccole cose con la sua mano sinistra anche se non è paralizzato perché è chiaro che l'aprassia non si può valutare se uno è paralizzato; se non è paralizzato e magari gli si chiede ad esempio "fammi vedere come ti abbottoni il pigiama con la mano sinistra" e vedi che non ha assolutamente manualità; questo poi può portare all'**aprassia dell'abbigliamento** cioè queste persone non si sanno più vestire cioè di fronte ai loro abiti non sanno più come utilizzarli per vestirsi;
- **Aprassia costruttiva** (se gli si mettono davanti tutti i pezzi del lego, non riescono a costruire niente cioè non riescono a metterli insieme nello spazio) .

Questa è la sindrome tipica dell'emisfero cerebrale destro in genere, per la patologia del lobo parietale.

- → Vediamo ora quelle comuni a ciascun emisfero:
 - Passando anche attraverso il lobo parietale le vie visive, cioè le radiazioni ottiche di Gratiolet, si possono avere disturbi campimetrici, in genere **quadrantopsie laterali omonime controlaterali**;
 - **Emianestesia epicritica controlaterale** perché interessata la regione postrolandica che è la corteccia della sensibilità somatica primaria;
 - **Epilessie:** avranno in questo caso delle crisi sensitive (così come hai le crisi motorie per la patologia irritativa frontale) da patologia irritativa parietale cioè si avranno delle sensazioni senza stimolo, di tipo critico, di breve durata, localizzate in una parte dell'emisfero controlaterale al tumore, che possono anche eventualmente jacksoniane cioè nel senso di diffondersi a seconda della rappresentazione somatotopica della

corteccia sensitiva ; quindi in genere noi possiamo avere crisi jacksoniane motorie e crisi jacksoniane sensitive ma intendiamo la marcia come la diffusione lungo la rappresentazione corticale e non secondo la continuità somatica.

TUMORI DEL TRONCO ENCEFALICO:

Se si ha un tumore del tronco encefalico cioè un tumore in fossa cranica posteriore (tumori che abbiamo visto essere più frequenti nel bambino) abbiamo:

- **disfunzione dei nervi cranici** perché sono coinvolti i nuclei;
- **paralisi dello sguardo verticale** perché nel fascicolo longitudinale superiore decorre il circuito che collega i vari nuclei degli oculomotori tra di loro per la regolazione dello sguardo coniugato verticale per cui la persona può perdere questa capacità di alzare e abbassare gli occhi per lesione di questo fascicolo longitudinale superiore; questo quadro si configura nella cosiddetta **sindrome di Parinaud** che per esempio è tipica dei tumori dell'epifisi che stanno un po' più sopra del tronco encefalico e che comunque ledono il fascicolo longitudinale superiore oltre a essere tipica della cosiddetta paralisi sopranucleare progressiva che è appunto una paralisi dello sguardo coniugato ed è detta sopranucleare perché non è legata a una patologia dei nuclei oculomotori, progressiva perché è ingravescente ; è una patologia degenerativa del tetto del mesencefalo (collicolo superiore e area pretettale).
- **Nistagmo:** nistagmo perché nel tronco encefalico, procedendo verso il ponte e il bulbo si trovano delle vie che collegano i nuclei vestibolari con i nuclei oculomotori e di conseguenza il disturbo di queste connessioni può portare a nistagmo, che non è quello fisiologico optocinetico, ma è un nistagmo assolutamente patologico (gli occhi incerte posizioni dello sguardo incominciano a "sbattere"); il nistagmo può essere:
 - **Coniugato** (di entrambi gli occhi)
 - **Dissociato** (è dissociato tipicamente nella sclerosi multipla perché, oltre ad avere una lesione delle vie vestibolo-nucleari con i nuclei oculomotori, c'è anche un'alterazione delle vie internucleari fra i vari nuclei per cui il nistagmo riguarda un occhio ma non coinvolge l'altro che rimane indifferente; questo è il nistagmo dissociato che si può avere per patologia del tronco, soprattutto nella sclerosi multipla.)
- **Atassia vestibolo cerebellare** con mioclonie (le mioclonie sono quei movimenti involontari che in questo caso hanno origine dalla lesione del circuito dentato-nucleo rosso)
- **Ipostenia degli arti** perché nel tronco encefalico passa il fascio piramidale;
- **Idrocefalo ostruttivo** per compressione dell'acquedotto di Silvio o del quarto ventricolo per cui si avrà un idrocefalo che il più delle volte è triventricolare.

TUMORI DEL CERVELLETTO :

I tumori del cervelletto daranno sindromi cerebellari come:

- **posizione coatta del capo** (con atteggiamento nella deambulazione di tipo processionale cioè come quelle persone che camminano col capo chino durante le processioni);
- **nistagmo** (sempre per alterazione delle connessioni con i nuclei vestibolari)
- **vertigini** (per lo stesso motivo)
- **atassia degli arti e del tronco** (quando il tumore è emisferico cerebellare si avrà atassia degli arti, quando il tumore è della linea mediana e soprattutto del verme si avrà atassia del tronco).

A questi quadri che abbiamo fin'ora descritto è utile aggiungere che:

i tumori possono colpire aree cerebrali silenti determinando quindi una sintomatologia meno specifica; allora può capitare che si abbia un tumore anche grosso che dà i primi segni sistemici sulla base dell'ipertensione endocranica, per cui non si ha nulla di ciò che abbiamo fin ora descritto potendo avere sindrome da ipertensione endocranica senza sintomi e segni localizzatori che ci permetterebbero di dedurre se è colpito il lobo frontale, il lobo parietale etc.

Quindi in assenza di segni focali, ma con ipertensione endocranica non possiamo escludere a priori la presenza di un tumore encefalico; può darsi che ci sia, che si sia accresciuto nelle aree silenti dell'encefalo e che dia come prima manifestazione clinica l'ipertensione endocranica. Altrettanto è possibile che non si abbia alcuna sindrome deficitaria ma una crisi epilettica, da ciò diventa quindi obbligatorio che di fronte a una crisi epilettica (soprattutto se esordisce in un'età giovanile, adulta o della senescenza) si faccia una diagnostica volta a scongiurare la presenza di una neoplasia che sostiene la crisi epilettica, anche in assenza di una sindrome deficitaria di un'ipertensione endocranica.

..A questo punto avrei dovuto dirvi quali sono i sintomi e i segni localizzatori dei tumori del midollo spinale e perché no anche delle radici nervose..se mi rimarrà il tempo lo farò alla fine utilizzando la lezione sulle sindromi midollari..se non ce la farò in tempo, ricordate comunque che:

non esiste una sintomatologia tipica di tumori, la sintomatologia focale dipende dalla sede della lesione, qualunque sia il meccanismo etiopatogenetico alla base della lesione e questo principio vale per l'encefalo ma vale anche per il midollo spinale per cui la sintomatologia da tumori del midollo spinale sarà legata a dove, nella sezione del midollo, sta crescendo il tumore (cioè nel corno posteriore, nei cordoni laterali, nel grigio anteriore etc..)e poi a che livello in senso cervico-caudale a seconda del mielomero interessato.

L'ipertensione endocranica : raramente la cefalea è causata da ipertensione endocranica cioè quasi sempre ha altre cause ma l'ipertensione endocranica ha sempre cefalea, con aggiunta di nausea (ma questo non è sintomo di ipertensione

endocranica perché anche l'emicranico ha nausea quando ha l'emicrania), deterioramento dello stato di coscienza per compromissione della sostanza reticolare (quando l'ipertensione endocranica comincia a determinare sofferenza anche troncoencefalica), disturbi visivi (che vanno dall'allargamento dello scotoma paracentrale da schiacciamento del nervo ottico con o senza riduzione dell'acuità visiva che dipende dal coinvolgimento o meno della macula).

L'ipertensione endocranica è un'emergenza neurologica per la tendenza ad aumentare in modo iperbolico per piccoli aumenti di volume della massa tumorale o dell'edema peritumorale o dell'idrocefalo che causa.

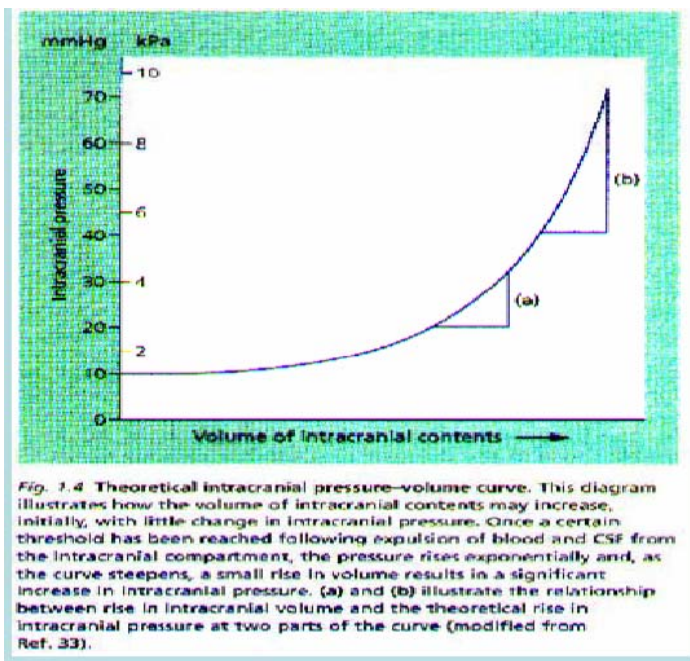


Fig. 1.4 Theoretical intracranial pressure-volume curve. This diagram illustrates how the volume of intracranial contents may increase, initially, with little change in intracranial pressure. Once a certain threshold has been reached following expulsion of blood and CSF from the intracranial compartment, the pressure rises exponentially and, as the curve steepens, a small rise in volume results in a significant increase in intracranial pressure. (a) and (b) illustrate the relationship between rise in intracranial volume and the theoretical rise in intracranial pressure at two parts of the curve (modified from Ref. 33).

Circa l'epilessia in patologia tumorale, si è visto che $\frac{1}{3}$ dei pazienti con tumori cerebrali soffre di epilessia:

- sintomi d'esordio e localizzazione:
- Le crisi epilettiche si hanno come sintomo di presentazione nel 50% dei tumori parietali, nell'80% dei tumori frontali e nel 90% dei tumori temporali. Quindi soprattutto nei tumori temporali è molto probabile che la crisi epilettica sia la prima manifestazione della presenza del tumore.
- Le crisi possono essere sia focali che generalizzate.
- L'epilessia come sintomo d'esordio può essere parziale e viene ritrovata in :
 - Glioma temporale
 - Encefalopatia metastatica
 - Meningioma parietale destro
- può essere anche generalizzata all'esordio perché dovete tener presente che la crisi parziale può anche non essere clinicamente manifesta; così come si può avere una lesione clinicamente silente, si può avere una crisi epilettica clinicamente silente fino a quando non si generalizza perché la generalizzazione non può essere clinicamente silente. Quindi per esempio si

può avere un focolaio epilettogeno anche visibile elettroencefalograficamente che però è in una regione associativa che non determina né sintomi né manifestazioni visibili da altri che attirino né la propria attenzione né quella degli altri; quindi la crisi epilettica parziale decorre semmai del tutto inosservata fino a quando non si generalizza perché allora in quel caso si perde la coscienza, il tono posturale, forse si hanno delle clonie, forse si hanno degli irrigidimenti; ovviamente la persona non si accorge di nulla ma gli altri che lo circondano sì. Quindi queste possono sembrare delle crisi generalizzate all'inizio ma in realtà sono clinicamente generalizzate all'inizio ma se c'è un tumore sicuramente non sono generalizzate all'inizio cioè sono secondariamente generalizzate ma clinicamente sembrano generalizzate all'inizio. Per un medico questo dettaglio ha valore soprattutto quando ad esempio si presenta un pz di 50 anni con una crisi generalizzata all'inizio di sospettare la presenza di un tumore anche se la crisi non è parziale, non è focale perché può darsi che si sia generalizzata all'inizio clinicamente in quanto la crisi parziale non dà segni clinici.

- Epilessia generalizzata all'esordio:
 - Encefalopatia metastatica
 - Meningioma temporale destro
- Epilessia parziale secondariamente generalizzata:

Glioma temporoparietale destro

Glioma parietooccipitale destro

- altri disturbi frequenti ma di tipo deficitario legati alla sede e possono essere:

- nelle patologie frontali → deficit di lato quindi di tipo paretico:
 - metastasi frontale sinistra
 - meningioma fronto temporale sinistro
- disturbi visivi e della motilità oculare in tumori che sono o multifocali o tumori invasivi come il meningioma:
 - meningioma pterionale (?) destro
 - encefalopatia metastatica
- disturbi della memoria
- asintomatici
- disturbi dell'equilibrio

insomma quasi sono i disturbi più frequenti .

E' interessante questo *algoritmo*: COME PROCEDERE DINANZI A UN **GLIOMA**:

- se il glioma è di basso grado di malignità :

- la prima idea è l'eliminazione del tumore perché forse si può fare una eliminazione totale del tumore, forse. Però dobbiamo valutare i rischi e i danni provocati dall'ablazione chirurgica nel senso che dobbiamo valutare se possiamo toglierlo completamente o se dobbiamo fare una resezione parziale.

- Se il tumore (glioma di basso grado) occupa un territorio poco significativo come può essere un territorio associativo possiamo procedere alla completa resezione e dopo la resezione:
 - Se il pz ha un'età < 45 anni : osservazione
 - Se il pz ha un'età \geq 45 anni : consideriamo oltre all'osservazione l'eventualità di una irradiazione per cercare di prevenire che siano rimaste delle cellule neoplastiche che vanno incontro, con il passare degli anni a malignizzazione e quindi danno luogo a un nuovo glioma da quelle poche cellule residue nel cervello apparentemente sano.

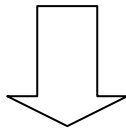
Se invece non possiamo fare una completa resezione possiamo:

- Un'ablazione parziale
- Nessuna ablazione
- Biopsia : se risulta che:
 - si tratta di un oligodendroglioma di basso grado questo potrebbe anche rimanere immobile, dello stesso volume per decenni e quindi ci mettiamo a valutare se il pz ha sintomi:
 - Se il pz non ha sintomi e ha un'età < 45 anni : osservazione
 - Se il pz non ha sintomi e ha un'età > 45 anni prendiamo in considerazione l'eventualità di una irradiazione (+ osservazione)
 - Se il pz è sintomatico decidiamo più facilmente di irradiarlo.

Molto diversa è invece la storia se la diagnosi è di glioma maligno.

- glioma maligno che può essere:
 - glioma anaplastico
 - glioblastoma
 - possiamo avere presentazioni cliniche diverse :
 - crisi epilettiche
 - disturbi del comportamento
 - sindromi neurologiche focali
 - in neuroimmagini vediamo che la lesione è maligna (prende molto contrasto nella sua periferia soprattutto)

- allora dobbiamo considerare la possibilità di eseguire una biopsia per un'analisi che oggi in centri adeguatamente sviluppati di neurooncologia medica è un'analisi genetica che è volta a vedere se sono espressi i geni della malignità.
- Si può procedere allora facendo:
 - Resezione parziale che consente anche di fare una diagnosi istogenetica e di malignità adeguata;
 - Si può cercare di fare una resezione totale
 - Oppure non si fa nulla
- se la diagnosi istopatologica, molecolare, genetica è di :
 - glioblastoma multiforme
 - o di astrocitoma anaplastico
 - o di oligodendroglioma anaplastico
 - o di oligoastrocitoma anaplastico



Si va alla terapia radiante che può essere:

- focale ma con un alto numero di Gy ;
- può essere la brachiterapia
- oppure la radiochirurgia con il cosiddetto gamma-knife

Oppure si può fare una terapia chimica e i protocolli per la terapia chimica sono vari e vengono scelte anche nei casi non metastatici insieme con gli oncologi.

Quindi come si può ben vedere i protocolli sono molto diversi nei due casi e sono diversi anche i protocolli diagnostici perché la diagnosi patologica viene chiesta soprattutto nella patologia che appare maligna clinicamente e in risonanza e meno nella patologia che ci appare poco critica.

Di fronte alla diagnosi di tumore ovviamente dobbiamo considerare l'opportunità di trattare l'edema; d'altra parte noi l'edema lo vediamo chiaramente se incide in risonanza perché l'edema è ipodenso in TC e iperintenso in RM in T2.

Se c'è edema tumorale faremo terapia con steroidi endovena.

Se c'è ipertensione endocranica dobbiamo intervenire rapidamente e allora, oltre a dare gli steroidi, occorre rivolgersi al neurochirurgo per stabilire se per ridurre prettamente l'ipertensione endocranica, al di là della terapia medica e chirurgica dell'edema e del tumore, occorrerà fare:

- asportazione parziale cioè una citoriduzione del tumore
- oppure fare semplicemente una derivazione liquorale cioè, se abbiamo un idrocefalo da ostruzione delle vie liquorali da parte del tumore, un cateterino di drenaggio a monte dell'ostruzione per scaricare il liquor dell'idrocefalo, attraverso una valvola la cui pressione è regolata, nell'atrio destro o nel peritoneo.

Poi dobbiamo trattare l'epilessia perché se c'è un tumore che determina da una parte un danno da occupazione di spazio e quindi ipertensione e dall'altra ipereccitabilità, è chiaro che l'ipereccitabilità di per sé aumenta il danno e quindi per tale ragione dobbiamo controllarla, anche perché le crisi epilettiche sono qualcosa che in generale viene molto poco tollerato dal paziente e dai suoi familiari cioè mentre ci sono dei sintomi che i malati preferiscono avere piuttosto che prendere un farmaco capace di eliminarli, per altri sintomi come l'epilessia essi preferiscono nettamente prendere il farmaco; quindi bisogna fare una scelta tra i farmaci per l'epilessia parziale con tendenza alla secondaria generalizzazione.

I farmaci di prima scelta nella terapia delle crisi parziali sono :

- acido(efficace sia per le crisi epilettiche parziali che generalizzate)
- carbamazepina
- valproato

SINDROMI PARANEOPLASTICHE

Sono sindromi non legate alla crescita neoplastica di per sé né alle metastasi ma sono legate alla produzione di anticorpi rivolti contro antigeni onconeurali cioè contro antigeni condivisi dal tumore e dal sistema nervoso.

La conseguenza della produzione di questi anticorpi è :

- positiva perché limita la crescita neoplastica
- negativa perché danneggia il sistema nervoso

Infatti questa è la ragione per la quale molto spesso la sindrome paraneoplastica viene in assenza di qualunque altra manifestazione-sintomo del tumore primitivo che eventualmente viene ricercato (sono soprattutto i tumori ormono dipendenti che condizionano sindromi paraneoplastiche) e non viene ritrovato perché magari è un tumore limitato, confinato a pochissime cellule e che con gli strumenti che noi oggi abbiamo a disposizione non riesce a essere visualizzato e quindi l'identificazione di queste sindromi permette la ricerca del tumore e l'eventuale instaurazione del trattamento perché si è visto che il trattamento del tumore (chirurgico o chimico che sia) è un trattamento che ha un'influenza favorevole anche sulla sindrome paraneoplastica.

Allora vediamo quali sono le più frequenti:

- sindrome miastenia di Lambert- Heaton che somiglia molto alla miastenia gravis, che è una sindrome che può anch'essa essere paraneoplastica quando si associa alla presenza di un tumore, ma questa è presinaptica. Il potenziale di azione quando arriva alla giunzione neuromuscolare nella terminazione presinaptica, induce l'apertura di canali per il calcio voltaggio dipendenti, il calcio quindi fluisce all'interno della terminazione presinaptica e quanto più calcio fluisce all'interno, tanto più neurotrasmettitore viene liberato (in questo caso è l'acetilcolina) e quindi tanto più è probabile che le fibre muscolari eccitate si contraggano. Le persone che hanno soprattutto un tumore come il microcitoma possono avere la produzione di autoanticorpi contro il microcitoma ma anche contro questi canali per il calcio voltaggio dipendenti; di conseguenza il calcio non fluisce all'interno della terminazione presinaptica

o comunque non fluisce in una quantità sufficiente per produrre una quantità di acetilcolina sufficiente a produrre un movimento e quindi queste persone si sentono terribilmente deboli, incapaci di muoversi; è una debolezza che migliora con l'esercizio perché l'esercizio funziona da facilitazione perché c'è una somma degli eventi (accumulo di calcio) per cui a un certo punto il sistema si eccita; questa è una caratteristica clinica ed elettrofisiologia della sindrome di Lambert-Heaton.

- Degenerazione cerebellare con sindrome cerebellare classica
- Encefalite libica (con sintomi emozionali come ansia, depressione, eccitazione, confusione, disturbi del sonno, disturbi della memoria..)
- Oppure può essere coinvolto il nervo periferico soprattutto gli assoni sensitivi con perdita progressiva della sensibilità somatica delle estremità degli arti, soprattutto nella loro porzione distale con i cosiddetti disturbi a calza e a guanto;
- Opsocloni che è veramente una condizione rara ed è un disordine, un caos totale dei globi oculari che si muovono in tutte le direzioni;
- Degenerazione retinica
- Sindrome dell'uomo rigido cioè una persona che va in contro a un irrigidimento come da tetano ma in realtà non ha il tetano e il grado della sua rigidità è molto inferiore ed è in oltre per fortuna molto sensibile al valium cioè al diazepam.
- Encefalomielite paraneoplastica con sindromi variabili sensitivo-motorie e talora disautonomiche proprio perché viene interessato il midollo spinale
- Dermatomiosite e Dermatopolimiosite che può essere paraneoplastica con formazione di anticorpi diretti contro i vasi dei muscoli e del derma per cui si ha una deposizione del complemento, edema e necrosi secondaria; questa è la dermatopolimiosite e non necessariamente è paraneoplastica ma può esserlo.

Naturalmente si possono avere delle sindromi paraneoplastiche non legate alla produzione di anticorpi contro i neuroni come ad esempio:

- Coagulazione intravasale disseminata che può avere gravi ripercussioni sul sistema nervoso; essa è legata a un consumo di fibrinogeno ed è una delle cause di emorragie inarrestabili;
- Endocardite trombotica non batterica con embolia
- Trombosi venosa che deriva dalla presenza di un tumore in altre regioni.

Per concludere, quando abbiamo una di queste sindromi alla quale non riusciamo a dare un'altra eziopatogenesi (ad esempio abbiamo una neuropatia sensitiva e non riusciamo a trovare una causa né da gammopatia monoclonale etc..) noi dobbiamo pensare alla possibilità che sia paraneoplastica; ciò può portare attraverso accertamenti come la PET-TC e l'individuazione di un tumore anche piccolissimo e quindi la sua precoce rimozione chirurgica.

Il trattamento della sindrome paraneoplastica è:

- trattamento della neoplasia
- Terapia immunosoppressiva
- Terapia sintomatica