

COMPENDIO DI NEUROLOGIA

- 1. SVILUPPO**
- 2. FISIOPATOLOGIA**
- 3. METODO CLINICO**
- 4. MECCANISMI EZIOPATOGENETICI**
- 5. SINDROMI CEREBRALI**
- 6. NEURO-ONCOLOGIA**
- 7. SINDROMI NON CEREBRALI**
- 8. FISIOPATOLOGIA DELLA VIGILANZA**
- 9. FISIOPATOLOGIA DELLA COGNITIVITA'**
- 10. FISIOPATOLOGIA DEL MOVIMENTO**
- 11. FISIOPATOLOGIA DELLA SENSIBILITÀ**
- 12. MALATTIE DELLO SVILUPPO E FACOMATOSI**
- 13. EPILESSIA**
- 14. DEMENZE**
- 15. MALATTIE DELLA PROGRAMMAZIONE DEI MOVIMENTI**
- 16. MALATTIE DELL'ESECUZIONE DEI MOVIMENTI**
- 17. MALATTIE INFETTIVE**
- 18. ENCEFALOPATIE SPONGIFORMI TRASMISSIBILI**
- 19. MALATTIA CEREBRO-VASCOLARE ISCHEMICA**
- 20. MALATTIE IMMUNOMEDIATE**
- 21. ENCEFALO-NEURO-MIOPATIE TOSSICHE E DISMETABOLICHE**
- 22. EVENTI CRITICI ED EMERGENZE**

Agli studenti di Neurologia della Seconda Università degli studi di Napoli

Tommaso Scibelli

PREISTORIA E STORIA DELLO SVILUPPO DEL SISTEMA NERVOSO

Il sistema nervoso è un sistema od organo sovrapponibile a tutti gli altri nel senso che è regolato dall'informazione genetica ma la complessa rete neurale prodotta viene modificata, dal punto di vista funzionale, dalle esperienze. Il sistema nervoso è la base anatomo-fisiologica delle funzioni nervose, dell'emotività e della mente. Tutto ciò è confermato dal fatto che una lesione focale del sistema nervoso tende ad abolire il realizzarsi di quella funzione cui quella porzione è preposta; altresì farmaci, droghe e neurotropi in generale modificano anche funzioni più articolate quali l'emotività. Il sistema nervoso muore con la persona L'informazione genetica condiziona la neurobiologia dello sviluppo o preistoria del sistema nervoso, altresì l'esperienza caratterizza la neurobiologia della storia del sistema nervoso. C'è un tempo in cui preistoria e storia si sovrappongono ovvero lo sviluppo delle proprietà organiche del sistema nervoso è affiancato dallo sviluppo delle proprietà funzionali dello stesso. Ciò significa che il tempo per apprendere è un tempo finito, al di là del quale si realizza la fortificazione del sistema nervoso e l'individuo non è più in grado di imparare nuove abilità ma può solo affinare le precedenti. In altre parole, riferendoci a quanto sostenuto da Gerald Edelman, l'informazione genetica è responsabile della realizzazione di quella rete così complessa di 100.000.000.000 di neuroni, con 500.000.000.000.000 di sinapsi totali, con una media di 5.000 sinapsi per neurone che costituisce il cosiddetto repertorio primario, identico per tutti gli esseri umani. Il repertorio secondario è prodotto, facilitato, sostenuto e mantenuto dall'esperienza, nel senso che durante lo sviluppo quelle vie neurali che saranno più utilizzate saranno rese "facilitate" sia nel caso di esperienze positive, sia nel caso di esperienze negative. La facilitazione avviene attraverso il potenziamento sinaptico, ovvero la liberazione di un neurotrasmettitore determina eventi a valle quali fosforilazione di proteine, silenziamento o induzione genica che marcheranno quei neuroni rendendoli più abili nelle azioni ripetute (facilitate) e meno abili nelle azioni non effettuate (non sviluppantesi). E' il tempo che regola lo sviluppo spaziale, per cui se marchiamo con carbonio radioattivo le cellule della cresta neurale del topo a una determinata fase dello sviluppo embriologico vedremo che esse migrano in una determinata porzione del sistema nervoso che sarà diversa dalla posizione occupata da cellule che migreranno dopo. Nulla in natura è più complesso del sistema nervoso umano. Il tempo permette la creazione di binari proteici (CAM o cell adhesion molecules) che consentano una corretta migrazione delle cellule neuronali. Le stesse proteine (CAM) assumeranno conformazioni diverse con posizionamento differente delle cellule nervose in un secondo momento. Oltre alla spazialità, il sistema nervoso deve garantire la connettività giusta, per cui se alcune cellule vanno in apoptosi vi sarà una degenerazione di tale via preposta a una funzione specifica, come nel caso del morbo di Alzheimer ove degenerano neuroni della corteccia cerebrale. Le patologie del sistema nervoso riguardano per la maggior parte alterazioni del repertorio primario donde scaturiranno alterazioni del repertorio secondario. Esempi in tal senso sono tutti i fattori biologici, tossici, chimici, fisici che possono alterare lo sviluppo del sistema nervoso, rendendo per esempio, un encefalo meno dotato, dal punto di vista numerico, di neuroni. Altre patologie condizionano solo ed esclusivamente il repertorio secondario. Esempi sono le patologie psichiatriche quali le nevrosi d'ansia o le pseudo-insufficienze mentali, ove la deficienza intellettuale deriva solo ed esclusivamente dal fatto che il soggetto non ha fatto esperienza, oppure, come accade nella sindrome dell'arto fantasma, ad un'alterazione del repertorio secondario fa seguito una modifica e ristrutturazione del repertorio primario. Il sistema nervoso è dotato di caratteristiche di specificità, complessità, unicità. La specificità ci consente di affermare che ogni neurone esercita un'unica ed esclusiva funzione, diversamente da quanto accade in altri parenchimi. La vista, l'udito, l'olfatto, il tatto, il gusto, come il movimento, sono funzioni specifiche nel senso che, ad esempio, ogni neurone della corteccia piramidale di Betz o area motoria primaria o corteccia prerolandica è preposto a prendere sinapsi con un particolare e unico motoneurone (del tronco encefalico o delle corna grigie anteriori del midollo spinale) che manderà fibre nervose a uno specifico muscolo, permettendo, così il movimento periferico specifico e particolareggiato. In altre parole nell'homunculus motorio di Penfield le aree maggiormente rappresentate nel movimento ovvero le aree corticali con più neuroni motori sono quelle della mano, seguite dall'arto inferiore e dal tronco. Alcune funzioni specifiche hanno, pur tuttavia una rappresentazione bilaterale, come nel caso dell'udito ove ad una stimolazione sonora, indipendentemente dalla sorgente, corrisponde un'attivazione corticale bilaterale. Il caso della vista è più complesso in quanto solo la macula (area centrale della retina nervosa) proietta in maniera esclusiva bilaterale, consentendo la visione nitida e distinta dei dettagli, mentre l'area retinica periferica proietta ad uno solo dei lobi occipitali. La complessità è tipica di quelle funzioni in cui sono coinvolte le aree associative. Esempi di funzione complessa sono la programmazione di un movimento, il linguaggio, l'ascolto. Esistono aree preposte alla decodifica del suono, alla valutazione semantica dei fonemi, alla comprensione emotiva delle parole ed aree squisitamente associative che poi permetteranno la risposta. L'unicità si spiega per il fatto che il repertorio primario di un soggetto è diverso, seppur minimamente, da quello di un'altra persona. Aggiungendo le esperienze personali si definisce il quadro dell'unicità e dell'irripetibilità propria di ciascun individuo.

FISIOPATOLOGIA GENERALE DEI DISTURBI DEL SISTEMA NERVOSO

I disturbi della connettività circuitale sono secondari a traumi, lesioni neoplastiche, iatrogene (neurochirurgia), rottura di aneurisma cerebrale. In seconda analisi possono essere sostenuti da processi degenerativi come avviene nel caso dell'interruzione del circuito nigro-striatale, che mette in contatto neuroni della substantia nigra del mesencefalo con i nuclei caudato e putamen dello striato, donde si avrà proiezione alla corteccia. In tal caso, il deficit di dopamina è solo secondario all'alterazione principale che è l'interruzione delle connettività circuitale. Altri esempi sono rappresentati dalla SLA (in cui si ha degenerazione per proteinosi) e dal morbo di Alzheimer (da accumulo prima di beta amiloide, poi di proteina tau). In tutti i casi la morte neuronale determina degenerazione assonale, walleriana ed alterazione della funzione di un circuito. Determinano perdita della funzione o disinibizione. I disturbi della conduzione del potenziale d'azione sono al secondo posto. I neuroni sono circondati da una membrana disidratata chiamata mielina che consente di aumentare la rapidità di conduzione, di impedire la conduzione efastica (a fibre contigue), di impedire fascicolazioni. Lo svantaggio è rappresentato dal fatto che i ricetti di corrente, ovvero i canali sono presenti solo ed esclusivamente al nodo di Ranvier. Basta un fenomeno che distrugga due internodi contigui per interrompere la propagazione di un potenziale d'azione realizzandosi un quadro di perdita della connettività funzionale. Esempi in tal senso sono la sclerosi multipla e le leucodistrofie in cui si producono anticorpi anti-mielina. I disturbi dell'eccitabilità neuronale e muscolare sono essenzialmente le canalopatie e le patologie analoghe. Le fibre cardiache, muscolari striate, lisce e i neuroni sono capaci di eccitarsi. Alla base del fenomeno vi sono i processi di depolarizzazione e di iperpolarizzazione ovvero eccitazione ed inibizione. Normalmente il potenziale di membrana è a -70 mV. Un fenomeno eccitatorio propagantesi attraverso canali è in grado di far giungere tale potenziale al valore soglia. La negatività interna è mantenuta dal fatto che il potassio è maggiormente concentrato all'interno della cellula, il sodio è maggiormente concentrato all'esterno ma la permeabilità delle proteine canale del potassio è maggiore, per cui costantemente vige all'interno delle cellule una condizione di negatività interna che viene ristabilita alla fine del potenziale d'azione da un potenziale postumo tardivo (fenomeno di iperpolarizzazione). I potenziali graduati che interessano solo le sinapsi consentono di depolarizzare o iperpolarizzare un po'. Le malattie simbolo di questa condizione sono alcune patologie cardiache, cerebrali (epilessie) e muscolari (miotonie). Nelle epilessie e nelle miotonie sono interessati i canali del cloro, che, non funzionanti, determinano una condizione di ipereccitabilità. Il periodo refrattario è dovuto al fatto che le differenze di potenziale non sono determinate dalla maggiore concentrazione interna di potassio ed esterna di sodio. Analoghi delle canalopatie sono i deficit della glutammico-decarbossilasi, con deficit della sostanza inibitoria per eccellenza (il GABA). I disturbi della trasmissione sinaptica sono il botulismo, il tetano, la miastenia gravis, la sindrome di Lambert Eaton. Nel tetano vi è blocco della trasmissione glicinerica nelle cellule di Renshaw. Nel botulismo vi è inibizione della liberazione di acetilcolina con paralisi flaccida e atrofia secondaria a paralisi. La paralisi flaccida deriva da interruzione dell'arco riflesso spinale; la paralisi spastica deriva da interruzione del neurone piramidale. La miastenia gravis è caratterizzata da presenza di autoanticorpi timici contro il recettore nicotinico dell'acetilcolina; per cui l'acetilcolina, a differenza del botulismo viene liberata ma trova recettori o sue subunità occupate dall'autoanticorpo. Nella sindrome paraneoplastica di Lambert Eaton esistono anticorpi contro i recettori del calcio presinaptici. I disordini dell'accoppiamento eccitazione-contrazione sono essenzialmente la paralisi periodica ipocaliémica e l'ipertermia maligna. Nel muscolo la membrana è a diretto contatto con invaginazioni (tubuli a T). Il recettore dei tubuli a T si chiama recettore diidropiridinico. Il recettore delle cisterne sarcolemmatiche si chiama recettore della rianodina. Nella paralisi periodica ipocaliémica si ha paralisi flaccida. Il potenziale d'azione arriva, il calcio passa ma non va a stimolare il rilascio dalle cisterne sarcolemmatiche. Nell'ipertermia maligna si ha uno stato di perenne apertura del recettore della rianodina per cui si ha ipercontattura, produzione di calore per effetto Fenn, fino a 43 °C, che deve essere contrastata da un miorelaxante quale il DANTROLENE. E' scatenata dall'assunzione di alotano. I disturbi dell'integrità del sarcolemma riguardano essenzialmente le distrofie. Normalmente il muscolo è dotato di un sistema di ancoraggio delle fibrille muscolari all'esterno mediante distrofina, sarcoglicano, destroglicano, altre proteine citoscheletriche, laminina ed altre proteine della lamina basale. Nelle distrofie, la carenza, o meno più gravemente l'alterazione di una qualsiasi di queste proteine, determina aumento dei livelli di CPK sierico per piccoli sforzi quali la deglutizione o la respirazione pari a quelli riscontrati in un maratoneta dopo 50 km di corsa. Le alterazioni liquorali sono essenzialmente l'idrocefalo interno e l'idrocefalo comunicante esterno a seconda che i forami di Magendie e Luschka siano ostruiti o pervi. Sono dovuti a masse, rigonfiamento cerebrale generalizzato, ipertensione venosa, esiti aderenziali di meningiti ed aracnoiditi. La sostituzione del parenchima con liquor non determina aumento della pressione endocranica. Il liquor è prodotto dai plessi corioidei dei ventricoli. Viene riassorbito dalle granulazioni del Pacchioni. Il IV ventricolo comunica con il III ventricolo tramite l'acquedotto di Silvio, che comunica con ventricoli laterali tramite il forame di Monro. Il liquor finisce nelle cisterne subaracnoidee e nelle cisterne magna e pontina (cerebello-midollari).

METODO CLINICO IN NEUROLOGIA E SINDROMI

La clinica è regina della diagnosi in quanto, molte volte, basandoci solo sui sintomi, sui segni, sugli indicatori di patologia che sono delle spie, possiamo fare diagnosi di sindrome e di sede. Oltre questo livello esiste la diagnosi di natura e quella eziopatogenetica. La diagnosi eziopatogenetica che ci consente di somministrare oltre ai sintomatici (ad esempio il Lioresal nelle sindromi spastiche perché favorisce la produzione di GABA) anche i patogenetici è al culmine della vetta e può essere condotta o semplicemente confermata dalle indagini paracliniche. La diagnosi funzionale prevede il giudizio di disabilità che è diverso da quello di invalidità. La disabilità è la stessa in tutte le persone per la medesima patologia, a differenza dell'invalidità. Se ad esempio un professore subisce un ictus afasico, la sua invalidità sarà del 100 % ma quella di un contadino quasi pari allo 0%. La malattia di Creutzfeld-Jakob può talvolta simulare una lesione ischemica, ma un neurologo attento può essere in grado di vedere incompatibile tale diagnosi in un paziente affetto da questa temibile malattia prionica che conduce presto al coma apallico e alla morte. Le indagini paracliniche non dovrebbero essere abusate per etica medica, per evitare sprechi economici e per non addurre danno al paziente. Le indagini paracliniche prevedono gli esami ematochimici: una leucemia comporta deficit neurologici seri, stesso discorso per esami immunologici in corso di malattie reumatiche con complicanze neurologiche. Le indagini neuropatologiche sono costose e rientrano nell'ambito della ricerca. L'EEG trova applicazioni utili nella diagnostica delle epilessie, dei dismetabolismi neurologici e della malattia di Creutzfeld-Jakob. I potenziali motori possono essere utili nella diagnosi di sede della sindrome piramidale. I PEV nella diagnosi di una clinically isolated syndrome che può celare una sclerosi multipla. La diagnosi di Corea di Huntington può essere confermata dall'isolamento di triplette CAG ridondanti in un numero caratteristico in quella famiglia. Nella SLA la corteccia ha spessore minore di quella di un'altra persona di pari età. Nella Corea di Huntington, il caudato alla RMN è più piccolo. Se la pressione del liquor non si modifica con compressione sulle giugulari posso sospettare un blocco al flusso da tumore midollare o restringimento dello speco vertebrale. Le sindromi di principale interesse neurologico sono circa 20. Le sindromi comportamentali si riferiscono a patologia fronto-temporale. Possono essere eccitatorie o inibitorie. Le sindromi da deficit cognitivo comprendono le agnosie, l'incapacità di leggere, di accendere un fiammifero. Le sindromi da alterata coscienza comprendono essenzialmente il coma ma anche l'obnubilamento del sensorio, il sopore. Sono patologie mesencefalo-corticali e colpiscono sostanza reticolare ascendente o mesencefalica (più spesso il mesencefalo e non le irradiazioni). La sindrome da ipertensione endocranica presenta cefalea, vertigini, vomito centrale, papilla da stasi, diplopia, bradicardia. E' secondaria a varie cause. Le sindromi piramidali sono motorie e interessano il circuito cortico-ponto-bulbo-spinale. Il segno tipico è il Babinski. Si presentano con spasticità e mancanza di forza al movimento volontario ma non a quello riflesso. Le sindromi extrapiramidali coinvolgono i nuclei della base: corpo striato, corpo di Louis, nucleo pallido, sostanza reticolare. Caratterizzano i movimenti del parkinsoniano (tremore, rigidità, bradicinesia), dell'atetosico (movimenti di torsione), del coreico (ipotonico con movimenti bruschi) e del ballico (simile al coreico). Le sindromi somestetiche riguardano le sensibilità non speciali. Interessano propriocezione ed esterocezione. Possono riguardare la via tattile e la via termo-dolorifica. Le sindromi sensoriali riguardano qualsiasi tratto della via ottica, acustica, gustativa, olfattiva, tattile. Le sindromi ipotalamiche e infundibulo-tuberiane riguardano i nuclei ipotalamici per deficit di iniezione di fattore di rilascio e la via di comunicazione con l'ipofisi costituita dall'infundibolo. La neuroipofisi è infatti deputata alla produzione di ADH e ossitocina. Tali strutture sono al di sopra della sella turcica e al di sotto del III ventricolo. Le sindromi chiasmatiche riguardano la vista e possono essere prechiasmatiche, chiasmatiche e post-chiasmatiche. Derivano in genere o da adenoma soprasellare o da craniofaringioma. Ognuna delle sedi presenta un deficit visivo specifico. Le sindromi tronco-encefaliche si manifestano anche per lesioni inferiori a 1 µm. Sono sindromi miste. Possono essere nucleari, internucleari, sopranucleari. Le sindromi cerebellari sono caratterizzate da dissinergia e tremore intenzionale (o d'azione). Molte sindromi sono vestibolo-cerebellari. Il cervelletto è deputato alla coordinazione dei movimenti degli arti nei due emisferi cerebellari, dei movimenti del tronco nella regione mediana del verme ove avvengono le sinapsi con i nuclei vestibolari. La vertigine è l'allucinazione del movimento, distinta dalla pseudovertigine o sensazione di instabilità sostenuta da altre cause. Le sindromi midollari sono localizzatorie e sono sensitive, motorie, disautonomiche o mielopatiche. Le sindromi della cauda equina riguardano le porzioni lombare bassa, sacrale e coccigea. Il midollo finisce a livello di L2. Le sindromi dei plessi sono esterne al midollo come quelle dei nervi. Le sindromi dell'unità motoria riguardano nervo o muscolo e sono caratterizzate da iporiflessia, ipotonia ed ipotrofia. Le sindromi meningee sono causate dal processo meningitico o da emorragie subaracnoidee. Il paziente si presenta con la posizione a "cane di fucile". Le sindromi neurovegetative sono essenzialmente la sindrome da ipotensione ortostatica e la sindrome di Bernard-Horner con enoftalmo, pseudoptosi palpebrale, miosi in un occhio. L'anamnesi deve essere chiesta al paziente di nuovo. Importanti sono modalità d'esordio (iperacuta, subacuta, acuta, subdola), eventi correlati (precedenti, contestuali e successivi) e decorso (cronico, a poussées, progressivo).

MECCANISMI EZIOPATOGENETICI DELLE MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO

Le malattie del sistema nervoso possono essere classificate in base alla loro eziologia. I tumori del sistema nervoso sono particolarmente frequenti nel bambino ove si localizzano alla fossa cranica posteriore. Sono, in età infantile, secondari solo alle leucemie. I tumori dell'adulto hanno sede sovratentoriale e corticale. Distinguiamo forme benigne (meningioma) e maligne (gliomi o astrocitomi e oligodendrogliomi). Il 4,5 % dei morti per cancro muore per tumore primitivo del sistema nervoso. Il 25 % dei morti per cancro muore per metastasi cerebrale. Il più delle volte è il tumore cerebrale a dare sintomatologia e sofferenza mentre il tumore primitivo resta quasi asintomatico. La patologia tumorale del sistema nervoso è secondaria solo alla malattia cerebro-vascolare in termini di incidenza e prevalenza. La malignità dei tumori può essere distinta in "biologica" e "di sede". Alcuni tumori non possono essere asportati se localizzati in aree ricche di connessioni neuronali. Molto spesso il tumore compare nel contesto di una sindrome neurologica paraneoplastica ovvero un timoma od un microcitoma si celano dietro una miastenia gravis, così come le neoplasie endocrine dietro una neuropatia. In questi casi vengono prodotti degli anticorpi contro antigeni onconeurali. Le cellule metastatiche non presentano barriera ematoencefalica perciò danno facilmente vita ad edema e sanguinamenti intraparenchimali o subaracnoidei. Le alterazioni della circolazione del liquor prevedono oltre alle condizioni già citate le condizioni di rigonfiamento cerebrale generalizzato (da sindrome di Reye, encefalopatia ipertensiva arteriosa, insufficienza epatica acuta, stati anossici) o del raro tumore dei plessi corioidei. Le infezioni da esotossine comprendono tetano, botulismo e difterite in cui l'esotossina agisce bloccando i recettori del sodio. Le infezioni virali comprendono la poliomielite (ove il virus ha tropismo per i motoneuroni spinali), la rabbia (tropismo per le cellule del Purkinje del cervelletto), HSV (lobo temporale), HIV (nessun tropismo particolare ma necrosi diffusa), VZV (tropismo per gangli sensitivi), EBV e CMV (causano encefaliti). Altre infezioni comprendono toxoplasmosi, echinococcosi, infezioni piogeniche, granulomatoze, da rickettsie che generano nel complesso tromboflebiti settiche, meningite batterica, ascessi, empiema sottodurale (raccolta di pus al di sotto della dura madre). Alcune malattie virali possono simulare una malattia degenerativa perché danno effetti diversi anni dopo il contagio. La malattia del sonno o di Von Economo è oggi rara, trasmessa in seguito a un'infezione virale negli anni Venti, veniva curata con L-dopa, la panencefalite sclerosante subacuta, l'encefalite da morbillo, la panencefalite rubeolica e la leucoencefalite multifocale progressiva completano il quadro. Le encefalopatie trasmissibili da agenti non convenzionali sono essenzialmente il kuru (da cannibalismo), l'insonnia fatale e la sindrome atassica familiare (genetiche) e la malattia di Creutzfeld-Jakob (genetica e sporadica). Esse hanno contribuito a rivoluzionare un dogma nella medicina ovvero che proteine alterate accumulantesi possono provocare danno infettivo alla pari di quanto determinano gli acidi nucleici dei "classici" microrganismi. La malattia cerebro-vascolare è la terza causa di morte dopo cardiopatie e neoplasie e la prima causa di invalidità. Deriva da patologia dei tronchi sopraortici. L'ictus è un deficit neurologico focale non convulsivo anche se è possibile l'eventualità di un'epilessia post-ictale o post-infartuale. L'80% delle malattie cerebro-vascolari sono ischemiche, il 20 % emorragiche (intraparenchimali qualora la pressione del sangue spiazzi il parenchima o subaracnoidee). Dei traumi bisogna ricordare l'eventualità dell'insorgenza di un danno assonale tardivo. Le malattie immunomediate del sistema nervoso centrale comprendono la sclerosi multipla con anticorpi anti-mielina, anti-oligodendrociti sintetizzanti mielina, anti-assone, la poliradicolonevrite di Guillain-Barré con presenza di anticorpi anti-radici nervose che determinano fagocitosi della mielina, la nevrite multipla che è legata ad autoanticorpi anti-glicolipidi. La miastenia talvolta presenta gli anticorpi anti-MUSK (chinasi muscolo-specifica). Le malattie genetiche secondo la classificazione di McKusik sono circa 6500. La sindrome di Luf è stato il primo disordine mitocondriale ad essere stato scoperto in cui abbiamo disaccoppiamento fosforilazione-ossidazione in presenza di uno stato ipercatabolico non tiroideo. La distrofia muscolare di Duchenne si caratterizza per anomalia nel tratto cromosomico Xp21. La corea di Huntington presenta alterazioni a carico del cromosoma 4 con modificazione della proteina huntingtina. Ad ogni mutazione sono possibili due fenotipi: ipercinetico-ipotonico e ipertonico-ipocinetico. Alcune malattie sono genetiche ma non familiari. Le malattie dismetaboliche sono tipiche dell'insufficienze epatica e renale. Le malattie carenziali sono deficit di vitamina B ed E. Molte malattie intervengono perché interagiscono sul corretto sviluppo embrionale. Agiscono nella seconda metà della gestazione, sulla citogenesi o sull'istogenesi. Le malattie neurodegenerative insorgono in maniera subdola. Il morbo di Parkinson, la SLA, la demenza fronto-temporale, il morbo di Alzheimer sono in genere sporadiche ma presentano dei correlati genetici. La sinucleopatia caratterizza il morbo di Parkinson. Un deficit delle superossido dismutasi coinvolte nell'accumulo dei radicali liberi dell'ossigeno caratterizza la SLA. La degenerazione sta dietro queste malattie con conseguente atrofia e fibrosi. Nelle malattie funzionali esiste un substrato anatomico-molecolare che non è evidenziabile con le comuni metodiche di routine (TC, RMN) come avviene per esempio nelle canalopatie. Alla base di questa patologie vi è un meccanismo di "spreading depression" come nell'amnesia globale transitoria o di eccitazione esagerata come nelle crisi epilettiche.

SINDROMI CEREBRALI

L'encefalo comprende il cervello, il tronco encefalico e il cervelletto. Le sindromi cerebrali comprendono le sindromi comportamentali, da deficit cognitivo, epilettiche, piramidali, extrapiramidali, somatoestesiche, sensoriali, disendocrine. Le sindromi comportamentali sono patologie frontali e prefrontali giacché il comportamento ha sede principale nel lobo frontale. Esse comprendono lo stato confuso-agitato, il delirium tremens, la sindrome apatica, la sindrome disinibitoria, la sindrome amnesica di Korsakoff. Lo stato confusionale o confuso-agitato è tipico dei dismetabolismi (insufficienza renale con disidratazione, insufficienza epatica con cirrosi, ipossiemia da patologia respiratoria). Può essere secondario ad interventi cardiocirurgici in cui l'encefalo sia stato sottoposto a ridotta ossigenazione. Il delirium tremens è tipico della brusca sospensione dell'alcool. Le sindromi apatica e disinibitoria sono tipicamente prefrontali (hanno sede davanti all'area motoria supplementare). Nell'apatico manca l'iniziativa; il disinibito non riesce a contenere istinti e stimoli e viene curato con un neurolettico. La sindrome amnesica di Korsakoff è caratterizzata da abuso alcolico, deficit della memoria e della rievocazione accompagnati a confabulazione. Le sindromi da deficit cognitivo comprendono essenzialmente le afasie, le agnosie, le aprassie e le amnesie. Il lobo dedicato all'eloquio è il frontale; quello dedicato al riconoscimento degli oggetti il parietale; quello della memorizzazione il temporale; quello della programmazione dei movimenti il fronto-parietale. L'afasia può essere distinta in motoria o di Broca o "non fluente" e sensitiva o di Wernicke o "fluente". La prima si accompagna talvolta ad agrafia. La seconda ad alessia. Nell'afasia di Broca il soggetto riesce tuttavia a capire se ha detto la parola giusta e conserva la capacità della comprensione. Nell'afasia di Wernicke, invece, l'eloquio è corretto da un punto di vista grammaticale e sintattico ma le parole costituiscono un' "insalata". Quest'area è irrorata dalla cerebrale media o silviana. Le gnosie sono funzioni complesse che permettono il riconoscimento dei volti (il deficit è definito prosopagnosia), della tridimensionalità degli oggetti (il deficit associato è l'astereognosia). Un tumore o una malattia vascolare del lobo parietale possono condurre anche a anosagnosia (come nel morbo di Alzheimer in cui il paziente non sa di essere malato) o emisomatagnosia. Le aprassie sono patologie della programmazione del movimento, diagnosticate facilmente perché tutto il resto dell'esame neurologico è negativo. Le amnesie sono patologie del lobo temporale ove è presente l'ippocampo e il circuito di Papez per la memorizzazione. Il circuito deputato alla rievocazione risiede nella sostanza reticolare. La sindrome epilettica comprende crisi parziali generalizzate (del tronco encefalico) e crisi localizzatorie (che possono essere visive se interessano il lobo occipitale, uditive o con sospensione della memorizzazione se interessano il lobo temporale). La sindrome piramidale può intervenire lungo tutta la via del sistema piramidale: dalla corteccia al mesencefalo e fino al midollo spinale. La compromissione da parte di un infarto o di un tumore della volta cranica determina spesso una paralisi facio-brachiale; una compromissione della capsula interna può essere molto spesso facio-brachio-cruale perché le fibre nervose qui formano una sorta di imbuto e sono molto stipate; una compromissione del lobulo paracentrale (irrorato dalla cerebrale anteriore) comprometterà arto inferiore e piede. Man mano che si scende il fascio perde i contingenti per il nervo oculomotore, faciale, glossofaringeo, vago, ipoglosso, per cui l'area interessata da questa paralisi spastica si riduce. Le sindromi extrapiramidali riguardano quel sistema che riceve impulsi dalla corteccia prefrontale, li trasferisce al talamo, che viene altresì contattato dal cervelletto e di qui arrivano alla corteccia motoria. Riguardano la sindrome ipertonico-ipocinetica (Parkinson) e la sindrome ipotono-iperinetica (Corea) e vengono rispettivamente curate con dopaminergici ed antidopaminergici. Le sindromi somatosensitive sono l'anestesia discriminativa, la sindrome talamica che compromette oltre alla sensibilità protopatica anche l'epicritica dacché proietta alla corteccia (caratteristici sono i formicolii), la sindrome della mano inutile e l'eminegligenza sensitiva. Le sindromi sensoriali riguardano essenzialmente i 5 sensi. La via olfattiva e la via visiva non passano per il tronco dell'encefalo. Comprendono essenzialmente ageusia ed anosmia (frequenti se la lesione è bilaterale ma l'anosmia si accompagna a patologie neurodegenerative) ed allucinazioni di vario tipo. Caratteristiche sono le allucinazioni olfattorie tipiche delle crisi uncinate in cui il soggetto percepisce per pochi secondo uno stimolo olfattorio non presente. Le crisi sensitive epilettiche non si localizzano al mesencefalo. Caratteristica è la sindrome visiva. Avremo amaurosi di un lato se è lesa il nervo ottico omonimo. Se la patologia è localizzata a livello della parte centrale del chiasma (come avviene in caso di adenoma soprasellare) si avrà emianopsia bitemporale eteronima. Se la lesione interessa la porzione post-chiasmatica l'emianopsia sarà sempre omonima, in quanto il campo visivo di destra viene "visto" a sinistra e viceversa. Dopo il corpo genicolato laterale c'è il collicolo superiore che contatta i nuclei oculomotori, poi la corteccia. Le patologie più distali sono quadrantopsie o emianopsie altitudinali (superiore o inferiore). Le sindromi ipotalamiche comprendono il diabete insipido per ridotta produzione di ADH, polidipsia e poliuria. L'osmolarità plasmatica regola l'assunzione di liquidi (v.n. 285 mOsm/kg). Altre patologie sono la "sindrome da alterata increzione di ADH", il nanismo ipofisario, l'ipocorticosurrenalismo (deficit ACTH), la febbre ipotalamica, l'adipsia, la sindrome amenorrea-galattorrea in cui un prolattinoma induce galattorrea perché sulla prolattina non agisce lo stimolo inibitorio della dopamina.

NEURO-ONCOLOGIA MEDICA

I tumori del sistema nervoso possono avere localizzazione intracranica o intraspinale. Possono essere primitivi o secondari. I tumori del bambino sono più frequenti nella fossa cranica posteriore (ependimoma, astrocitoma pilocitico, retinoblastoma). I tumori dell'adulto e dell'anziano sono prevalentemente localizzati ai lobi cerebrali (meningioma, gliomi, linfomi, metastasi). La malignità dipende dalla velocità di crescita e dalla sede. Il tumore può presentarsi con sintomatologia simil-ictale. I tumori causano distruzione focale del tessuto, edema vasogenico, compressione su strutture adiacenti (edema venoso se comprimono vene, ischemia se comprimono arterie), ipertensione endocranica, epilessia. I tumori cerebrali vanno costantemente sospettati in soggetti affetti da AIDS, neurofibromatosi, neoplasie sistemiche. L'epilessia è il sintomo di presentazione del 90 % dei tumori temporali, dell'80 % dei tumori frontali, del 50 % dei tumori parietali. In genere le crisi sono parziali ma possono esordire come crisi secondariamente generalizzate in quanto la crisi primaria non dà sintomi clinici soprattutto se il focolaio epilettogeno colpisce un'area associativa. Le crisi sono parziali in glioma temporale, meningioma parietale e metastasi. Le crisi sono generalizzate in meningioma temporale e metastasi. I tumori vanno distinti per lobo. I tumori frontali, come quelli di ogni lobo, sono caratterizzati da sintomi che possono essere presenti anche nella patologia vascolare o infettiva di questa regione. I tumori frontali si presentano con demenza comportamentale (il soggetto diventa moriativo o sboccato o impudico), con disturbi dell'attenzione, parkinsonismo perché l'area prefrontale manda impulsi primariamente ai nuclei della base circa la programmazione dei movimenti, analogamente si ha atassia cerebellare di Burns con astasia e abasia (il lobo frontale manda la programmazione dei movimenti al cervelletto che li trasferisce al talamo prima della stazione corticale) in cui i pazienti tendono a cadere all'indietro, con aprassie (il paziente non riesce a muoversi volontariamente, sa solo lievemente imitare la marcia), con automatismi motori (grasp reflex o riflesso della prensione involontaria e/o segno di Epstein), con monoparesi, emiparesi, emiplegia (la plegia è mancanza completa di forza, la paresi è mancanza relativa), con crisi avversive o marcia jacksoniana (le crisi jacksoniane sono clonie che si estendono al territorio muscolare la cui innervazione corticale è contigua a quello del focolaio); anosmia (se la patologia è mediale) e afasia motoria. I tumori del lobo temporale si presentano con disturbi della memorizzazione con confabulazioni, con disturbi visivi quali emianopsie controlaterali omonime, con afasia di Wernicke, con epilessia sottoforma di crisi uncinata, crisi psicomotoria, stati onirici. La crisi uncinata è tipica del paziente che riferisce ad uno spettatore allucinazioni visive, olfattorie, uditive. La crisi psicomotoria si caratterizza per movimenti masticatori, gestuali, stereotipati. Gli stati onirici sono simili al sogno. I tumori del lobo occipitale si presentano con quadrantopsie, allucinazioni visive, agnosia visiva (la disfunzione è presente a livello dell'area visiva associativa non della corteccia visiva primaria). I tumori del lobo parietale dominante sono caratterizzati da aprassia ideomotora (il paziente non riesce ad accendere un fiammifero), sindrome di Gerstmann (con agnosia destro-sinistra, agnosia digitale, agrafia, acalculia). I tumori che interessino il lobo non dominante sono caratterizzati da emisomatagnosia con eminegligenza sinistra, eminegligenza visiva (il paziente ignora tutto quanto è posto alla sua sinistra, persino non riesce a trovare la sua mano), anosagnosia, aprassia dell'abbigliamento, aprassia costruttiva (non riesce nemmeno a giocare con le costruzioni). Le patologie che interessino entrambi i lobi sono caratterizzate da quadrantopsie omonime controlaterali, emianestesia controlaterale epicritica, epilessia (crisi sensitive talvolta jacksoniane). I tumori del tronco dell'encefalo provocano disfunzione dei nervi cranici, paralisi dello sguardo verticale (anche i tumori dell'epifisi), perché distruggono il fascicolo longitudinale mediale che collega i nuclei degli oculomotori configurando così la sindrome di Parinaud; tale sintomatologia è tipica anche della PSP o paralisi sopranucleare progressiva, che è una patologia del tetto del mesencefalo (collicolo superiore e area pretettale), con nistagmo che può essere coniugato o dissociato (come nella sclerosi multipla), con atassia vestibolo-cerebellare (lesione dentato-nucleo rosso), con ipostenia degli arti (a causa del sistema piramidale), con idrocefalo ostruttivo (prevalentemente triventricolare). I tumori del cervelletto si manifestano con posizione del capo coatto (con capo chino in atteggiamento da processione), con vertigini, nistagmo, atassia degli arti (se la patologia interessa gli emisferi che decussano doppiamente per cui non innervano controlateralmente), con atassia del tronco (se la patologia interessa la regione vermiana). I tumori possono colpire aree associative e presentarsi con ipertensione endocranica ed epilessia quali unici reperti clinici. I tumori del midollo sono differenti a seconda delle sedi e della zona interessata (grigio anteriore, corna laterali, grigio posteriore). La tendenza terapeutica è quella di asportare tutti i tumori, qualora non sia possibile si preferisce l'irradiazione per prevenire recidive. Nei casi di difficile gestione ci si limita all'osservazione in RMN. L'edema appare iperintenso in RMN T2 pesata e ipodenso in TC. Va curato con steroidi endovena. L'idrocefalo ostruttivo si può palliare con un intervento di derivazione del liquor tra ventricoli e atrio destro o peritoneo. Se i gliomi sono maligni vanno asportati. In alternativa il trattamento può essere radioterapia ad alte dosi di Gy, brachiterapia, radiochirurgia con gamma-knife. Le sindromi paraneoplastiche (opsoclono, dermatomiosite, degenerazione cerebellare, CID, trombosi) vanno curate con terapia tumorale, immunosoppressiva e sintomatica.

SINDROMI NEUROLOGICHE NON CEREBRALI

Nella sindrome meningeale sono positivi il segno di Kernig e di Brudzinski. Sono caratterizzate dalla presenza di sangue, pus o cellule infiammatorie. La febbre depone per l'eziologia infettiva, un esordio iperacuto per un'emorragia subaracnoidea. La sindrome da ipertensione endocranica è caratterizzata dall'aumento del volume del liquor per idrocefalo ostruttivo, trombosi del seno sagittale superiore con ostruzione allo scarico venoso, aderenze fibrinose o di pus. Le sindromi esclusive del tronco dell'encefalo (mesencefalo, ponte e bulbo) sono le alterne. Una lesione a livello dei peduncoli cerebrali inferiori determina sempre una paralisi facio-brachio-crurale; una lesione tra ponte e mesencefalo determina una paralisi brachio-crurale (è uscito il contingente per il facciale ma è conservato quello per la lingua), una lesione bulbare trascurerà la lingua. Alcuni nuclei hanno rappresentazione bilaterale (vago, facciale, glossofaringeo, ipoglosso e accessorio spinale deputati alla deglutizione, respirazione e alla protezione palpebrale). Le sindromi somestetiche tronco-encefaliche danno diversa sintomatologia a seconda se il danno si presenta al di sopra delle piramidi di Goll e Burdach (anestesia termodolorifica e tattile controlaterale) o al di sotto (anestesia termodolorifica controlaterale e tattile omolaterale nei territori sottostanti). Analogamente una patologia che interessi il nucleo pontino del trigemino determinerà un'anestesia controlaterale e un'anestesia trigeminale omolaterale (sindrome alterna). La patologia sensoriale comprende ipoacusia per interessamento del nervo cocleare ed ageusia in quanto il nucleo del tratto solitario che riceve afferenze gustative da vago (epiglottide), glossofaringeo (1/3 posteriore) e facciale (2/3 anteriori mediante l'intermediario di Wrisberg) proietta ad ambedue le cortecce. Il cervelletto è il servomeccanismo dei movimenti. Possiede vie inibitorie GABAergiche. Gli emisferi cerebellari hanno rappresentazione somatotopica inversa rispetto agli emisferi cerebrali. Sul verme è rappresentato il tronco. Il vestibolo contatta il lobulo flocculonodulare e il nucleo del fastigio. La patologia cerebellare è rappresentata da sintomi quali atassia, tremore intenzionale, dismetria, asinergia, disdiadococinesia, fenomeno del rimbalzo, ipotonia (via rubro-spinale, vestibolo-spinale e reticolo-spinale), parola scandita, incapacità di valutare i pesi. Le sindromi vestibolocerebellari causano deficit con perdita dell'equilibrio e vertigine (patologia dai canali semicirculari ai 4 nuclei vestibolari). Il cervelletto decussa a livello del tronco encefalico e poi di nuovo il fascio piramidale decusserà. L'atassia cerebellare va distinta dall'atassia da deficit di informazione (propriocezione). I deficit vestibolari possono essere monolaterali o bilaterali (andatura a ubriaco). Il nistagmo e le deviazioni tonico-segmentarie avvengono verso il lato ipofunzionante che non necessariamente è quello "malato". Nella vertigine oggettiva il paziente è sempre in grado di indicare il verso dell'allucinazione del movimento. Nel tronco encefalico sono contenuti i nuclei motori dei nervi cranici III e IV (mesencefalo), V [motore], VI, VII (ponte), IX, X, XII (bulbo), XI (cerniera bulbo-spinale) e i nuclei dei nervi sensitivi (V, VIII[sensoriale], nucleo del tratto solitario). Il III (oculomotore comune) innerva retto mediale, superiore, inferiore, obliquo inferiore, il IV (trocleare) innerva l'obliquo superiore, il VI (abducente) innerva il retto esterno. Lo strabismo paralitico si manifesta con diplopia (l'occhio sano mette a fuoco, il paretico fuori fuoco). Lo strabismo concomitante non si caratterizza per diplopia. Analizzando lo strabismo nei movimenti oculari possiamo determinare la lesione: mesencefalica o pontina. La paralisi del VII può essere sopranucleare o nucleare o del nervo periferico. Le paralisi centrali determinano ipofunzione solo nel territorio inferiore. Le paralisi periferiche determinano sintomatologia superiore e inferiore. Le sindromi alterne possono essere mesencefalica, pontina o bulbare. Nella sindrome mesencefalica avremo midriasi rigida con paralisi spastica controlaterale e paralisi oculare omolaterale. Nella lesione pontina avremo anestesia controlaterale e paralisi oculare omolaterale se il danno è dorsalmente; se il danno è ventralmente avremo paralisi spastica controlaterale in aggiunta a quella oculare. Se il danno è bulbare rostrale avremo atassia per interessamento dei peduncoli cerebellari inferiori, anestesia trigeminale omolaterale e anestesia controlaterale brachio-crurale. Il midollo spinale contiene nel bianco posteriore le fibre della sensibilità discriminativa, nel bianco laterale il fascio spino-cerebellare e il fascio piramidale crociato, nel bianco anteriore i fasci spinotalamico anteriore e laterale. Il grigio anteriore i corpi dei motoneuroni. Il grigio posteriore la prima sinapsi dei neuroni sensitivi di I grado. Una sindrome mista avviene perché le fibre "dirette", ovvero che non decussano, viaggiano nel cordone bianco anteriore. Una patologia che colpisce cordoni anteriore e laterale può dare una sindrome mista. Nella paralisi spastica piramidale i riflessi tendinei sono eccitati per mancanza dell'inibizione corticale, i riflessi esterocettivi sono aboliti. Il segno del Babinski risulta positivo ma non si ha atrofia come avviene nella sindrome dell'unità motoria. Le sindromi somestetiche comprendono sindrome delle corna grigie posteriori o anteriori e l'anestesia sospesa (interessa la commessura girgia anteriore). La mielosi funicolare è una degenerazione dei fasci piramidale e del cordone posteriore. La sindrome dell'unità motoria può interessare nervo (sintomatologia distale mista) o muscolo (sintomatologia prossimale). Presenta atrofia. Le sindromi neurovegetative comprendono la sindrome da intolleranza all'ortostatismo, la disfunzione erettile, la miosi e la midriasi da perdita di controllo di simpatico e parasimpatico, la sindrome di Sjögren.

FISIOPATOLOGIA DELLA VIGILANZA, DELLA COSCIENZA E DEL SONNO

La vigilanza è sostenuta essenzialmente dalla veglia. La coscienza è la capacità di elaborare stimoli interni ed esterni e dare un'adeguata risposta. Esiste una consapevolezza della coscienza. Il sonno è una fase di attività nervosa diversa da quella osservabile durante la veglia. Si può essere vigili e coscienti, vigili e non coscienti (come nel caso del malato di Alzheimer che non sa più dove si trova, poi non sa nemmeno più chi è lui stesso) ma non si può essere coscienti senza vigilanza. La corteccia è la struttura deputata alla coscienza, la sostanza reticolare ascendente ponto-mesencefalica consente la vigilanza, i nuclei serotoninergici del rafe mediano sono utili per disattivare la sostanza reticolare ascendente mentre i nuclei catecolaminergici ponto-bulbari sono coinvolti nel sonno paradossale. Il sonno è un'attività cerebrale necessaria. Un buon dormiente è colui che dorme meno. La necessità di tempo da dedicare al sonno diminuisce con l'età e con le caratteristiche di un individuo. Al bambino sono necessarie molte ore; all'adulto possono bastare anche 5 o 6 ore. Esistono essenzialmente due fasi del sonno. Una del sonno lento o sonno profondo e una del sonno paradossale o sonno REM (da "rapid eye movements" ovvero movimenti rapidi oculari). L'ipnogramma, che è una applicazione dell'elettroencefalogramma, consente di definire queste fasi. L'encefalo, una volta che è stata inibita la sostanza reticolare ascendente entra nella fase I del sonno lento per sprofondare verso le fasi II, III e IV (caratterizzate da una riduzione della frequenza delle onde all'EEG donde la dizione sonno lento). Alternate a queste fasi si intercalano le fasi del sonno REM, mediamente 5 per notte. Durante la fase REM interviene il sogno, che è come il sonno, una necessità fisiologica. Nel sonno mancano la censura, l'educazione e la proibizione. Anche la mancanza di sogni, come il sonno, viene compensata. Nel sonno è presente atrofia anche dei muscoli. Il sogno è classicamente angoscioso. Servirebbe a consolidare le esperienze positive fatte durante la veglia e ad abolire le esperienze negative. Ogni sogno viene dimenticato in circa 8 minuti e sebbene durante una notte si succedano più fenomeni, solo il sogno dell'ultimo mattino viene eventualmente ricordato dal soggetto. Il sonno REM presenta onde di frequenza simile a quelle della fase II del sonno lento. Durante il sonno è presente il fenomeno della erezione. Una cattiva erezione diurna quindi in assenza di disfunzione erettile notturna depone tranquillamente per la genesi psicopatologica del disturbo diversamente da quanto avviene nella sclerosi multipla o nella neuropatia diabetica ove non viene risparmiata nemmeno l'erezione notturna. La fisiopatologia del sonno è essenzialmente riconducibile ad alterazioni della sfera psichica direttamente o indirettamente. Il soggetto che non dorme bene è malato e il malato ha ancor più bisogno di dormire. Molte nevrosi e psicosi depressive si accompagnano ad insonnia. Il depresso lamenta un cattivo risveglio e un sonno notturno scadente per cui i familiari riferiscono una compensazione diurna. L'insonnia è presente nella sindrome delle gambe senza riposo o "restless legs syndrome" ove il sonno è disturbato da dolori agli arti inferiori che vengono attutiti dall'attività fisica che impedisce inevitabilmente il sonno. La sindrome da apnee ostruttive è legata al fatto che la lingua, ipotonica come tutti gli altri muscoli occupa la glottide o al fatto che esiste una disfunzione bulbare del centro del respiro per cui il paziente può presentare "colpi di sonno", in quanto, pur non stando consapevole, il suo sonno è interrotto o almeno superficializzato. Le ipersonnie includono la sindrome di Pickwick o dell'obeso dormiente anche di giorno, la narcolessia che si accompagna a catalessia per disattivazione della sostanza reticolare ascendente in cui è presente deficit del neurotrasmettitore ipotalamico ipocretina, la sindrome di Klein-Levin che si accompagna a disturbi ipotalamici del comportamento alimentare e sessuale, l'ipersonnia idiopatica. I disturbi della vigilanza riguardano l'obnubilamento del sensorio in cui è conservata la parola, lo stupor in cui è conservata solo la risposta motoria, il coma in cui manca risposta motoria e verbale. Il coma è distinto in coma lieve, medio, grave, dépassé (irreversibile). Il coma viene graduato nella scala di Glasgow con punteggio di apertura occhi (1-4), risposta motoria (1-6), risposta verbale (1-5). Un punteggio pari a 3 significa assenza di tutte le risposte citate. La terapia del coma è eziopatogenetica. Nel coma psicogeno abbiamo che il paziente ricorda quanto successo ma non riesce a rispondere volontariamente agli stimoli. I disturbi della coscienza riguardano 5 reti: perisilviana (area di Wernicke), fronto-temporale (orientamento ambientale), occipito-temporale (riconoscimento), perlimbica (conservazione dei ricordi) e prefrontale (programmazione dei movimenti). Le patologie della coscienza sono la "sindrome locked-in" (patologia ventrale del ponte) in cui abbiamo solo conservazione del circuito mesencefalo-corticale con abolizione delle vie cortico-spinale e cortico-bulbare (il paziente può solo muovere gli occhi verticalmente), il mutismo acinetico per patologia prefrontale bilaterale, il paziente potrebbe muoversi e parlare ma non lo fa, lo stato vegetativo o coma apallico (patologia solo cerebrale), in cui il paziente eventualmente fa movimenti ma totalmente disgiunti dall'ambiente esterno. L'eziopatogenesi è da ricondurre a distruzione o disfunzione della sostanza reticolare ascendente, a patologie espansive sopra- o sotto- tentoriali, a tumore temporale che dislochi anche il nucleo dell'oculomotore comune. Il coma può essere generato anche da sofferenza cerebrale diffusa da intossicazioni, infezioni, ipo- e iperglicemia, dismetabolismi. Infine nella morte cerebrale il tracciato elettroencefalografico è piatto. La morte cerebrale consente l'asportabilità degli organi, non deve essere confusa con l'ipotermia che può dare sintomi sovrapponibili. Sull'eutanasia i pareri sono ancora discordi.

FISIOPATOLOGIA DEI DISORDINI COGNITIVI

Le funzioni cognitive sono tipiche del grigio cerebrale (neocortex e sistema limbico). Le basi anatomo-funzionali sono rappresentate da modificazioni dei circuiti, delle vie. Le basi molecolari sono non sempre conosciute. L'intelligenza è una funzione cognitiva superiore ed è rappresentata dalla capacità di adattamento dell'individuo all'ambiente esterno. Altre funzioni cognitive sono l'attenzione, l'apprendimento e la memoria, le funzioni esecutive (programmazione, ideazione), il ragionamento, il riconoscimento, il linguaggio, la consapevolezza del sé, l'orientamento, la percezione di rapporti spaziali complessi. L'attenzione è mantenuta viva dalla sostanza (formazione) reticolare ascendente che costituisce il primo tassello di un processo che interessa anche la corteccia (cingolo anteriore, giro del cingolo anteriore, strutture peri-callosi anteriori bilaterali). Senza vigilanza non può esserci attenzione. L'attenzione viene distinta in divisa, selettiva e sostenuta. L'attenzione divisa ci consente ad esempio di guidare e di parlare al telefono contemporaneamente. L'attenzione selettiva ci consente di parlare con una persona anche se c'è un rumore di fondo notevolmente disturbante. L'attenzione sostenuta è quella che ci consente di dare il meglio delle nostre prestazioni e non dura più di pochi (15- 45) minuti. L'apprendimento e la memoria caratterizzano la nostra esistenza perché ci modificano continuamente. Alla base del processo di memorizzazione esiste il fenomeno del potenziamento sinaptico; ovvero partendo dal glutammato e dall'acetilcolina non si avranno solo i fenomeni di flusso ionico ma anche di trasduzione del segnale con fosforilazione di proteine, produzione di secondi messaggeri, induzione di geni per la produzione di altre proteine che "marcheranno" in maniera indelebile un neurone e quindi una rete neuronale rendendola "facilitata". In altre parole il processo di memorizzazione prevede la costituzione di un engramma ovvero di un elemento neurobiologico capace di richiamare alla memoria dei fatti immagazzinati sotto forma di variazioni biofisiche e biochimiche nel tessuto cerebrale. Alla base di questo costrutto vi sono i recettori NMDA che si attivano solo dopo che la depolarizzazione è stata consentita per attivazione dei recettori AMPA. Nel fenomeno della memorizzazione entrano in gioco anche le cellule gliali ove sono complessi i fenomeni bioelettrici dei movimenti di sodio e potassio e le modificazioni pre-sinaptiche a lungo tempo sottovalutate nella teoria della LTP (long-term potentiation ovvero potenziamento sinaptico a lungo termine). Esiste infatti una memoria a breve e una memoria a lungo termine le cui vie neuronali e le basi anatomo-molecolari sono nettamente diverse. Nella memoria a breve termine, che ci consente di ripetere una parola letta o ascoltata, entra in funzione il circuito di Papez a sede temporale. Nella memoria a lungo termine entra in gioco la corteccia. La memoria a lungo termine può essere implicita (procedurale) come nel caso dello sci ove non impariamo nuovamente a sciare ma fondamentalmente non abbiamo bisogno di ricordare un movimento da fare una volta che lo stesso è stato memorizzato e una memoria esplicita ovvero episodica e semantica. Molte tecniche di memorizzazione (mnemotecnica) si basano sul principio di trasformare la memoria semantica in episodica. La memoria episodica è quella più ricca di contenuti emozionali e di vissuto. Il circuito della memoria è costituito dalle vie sensitivo-sensoriali che costituiscono i canali di ingresso (input). Nel fenomeno della memorizzazione molte cortecce sono attivate nel senso che la trascrizione di un ricordo è multimediale (interessa udito, vista, olfatto, tatto) e quante più cortecce sono coinvolte più indelebile sarà l'impressione del ricordo. Lo stimolo giunto in corteccia primaria passa alla corteccia associativa, al giro paraippocampale, al paraippocampo e di qui alla corteccia entorinale e all'ippocampo. L'ippocampo è un circuito a forma di cavalluccio marino percorso in avanti e all'indietro in pochi millisecondi da una scarica elettrica. L'ippocampo riceve altresì dall'amigdala che è in diretto contatto con l'ipotalamo (dove la presenza e la frequenza delle impressioni emotive e nervose nella memorizzazione) e manda gli impulsi nuovamente, tramite il subiculum, alla corteccia entorinale e poi alla corteccia cerebrale. Lo stimolo impresso sulla corteccia viene difficilmente abolito. Un ictus corticale può determinare solo uno "sbiancamento" dei ricordi. Di tutte le afferenze sensoriali solo il 25 % giunge alla corteccia primaria e ciò che viene impresso riguarda meno dell'1 % del segnale venuto dall'esterno. Le afasie sono disturbi del linguaggio. Oltre all'afasia motoria e sensitiva esiste l'afasia globale, in genere da ictus che interessa l'arteria silviana di sinistra (o cerebrale media). Esistono anche altri tipi di afasia di infrequente osservazione in clinica quali l'afasia transcorticale o l'afasia del fascicolo arcuato. Le gnosie sono caratterizzate dal fenomeno dell'appercezione ovvero dall'attribuire significato a ciò che viene sentito. Riguardano, oltre alle già citate forme, il neglect o sindrome da negligenza spaziale in cui il paziente ignora totalmente metà del suo corpo a causa di una lesione ischemica o tumorale specie della corteccia parietale posteriore. Talvolta il paziente può presentarsi anche agnosodisforico ovvero mostra un atteggiamento di incoerente sottovalutazione nei confronti della patologia. Le aprassie sono patologie essenzialmente parietali. Vengono distinte in aprassie ideativa (manca la programmazione del movimento) ed ideomotoria (manca la traduzione in movimento). Esistono anche l'aprassia dell'abbigliamento e quella bucco-linguale. Riguardano essenzialmente la corteccia parietale di sinistra in quanto esiste nell'emisfero sinistro una prevalenza-dominanza per cui la corteccia di sinistra è diretta responsabile anche dell'aprassia a sinistra, pur essendo l'emisfero destro parietale completamente normale.

FISIOPATOLOGIA DEI DISTURBI DI MOVIMENTO E DI EQUILIBRIO

Il sistema motorio è meglio definibile sensorimotorio, nel senso che riceve numerose afferenze dai sistemi sensitivi e sensoriali che costituiscono la linea di input, alla quale si aggiunge una linea intermedia che è costituita dal repertorio secondario che viene costantemente modificato, e la linea di output. Il sistema motorio comincia dalle aree corticali motorie primaria (area 4), secondaria ed associative donde parte il sistema cortico-spinale e cortico-bulbare che incontreranno motoneuroni del tronco dell'encefalo e del midollo spinale terminanti nell'unità motoria. Il rapporto di innervazione differisce per ciascuna unità motoria: il trapezio contiene migliaia di unità motorie innervate dallo stesso nervo, i muscoli estrinseci dell'occhio formano un gruppo di poche unità muscolari. Le patologie del movimento possono interessare il cervelletto, il motoneurone primario e secondario, l'unità motoria, i gangli della base determinando delle modifiche dell'andatura. Così si avrà un'andatura anserina, un'andatura spastica con arti inferiori iperestesi e arti superiori flessi, un'andatura cannoneggiante, tipica della tabe dorsale, un'andatura steppante, un'andatura festinante, tipica del morbo di Parkinson a cui all'atteggiamento camptocormico si aggiungono anteroflessione del capo e transitori aumenti del movimento (festinazioni) mentre l'andatura distonica tipicamente presenta alternarsi di ipertono e di ipotono. In questo sistema sensorimotorio esistono meccanismi retroattivi (vista, labirinto, propriocettori) e meccanismi proattivi (meccanismi sinergici che aiutano il movimento). I principali propriocettori sono i fusi neuromuscolari e gli organi tendinei del Golgi. Nel fuso lo stiramento delle fibre Ia determina contrazione mediante gli alfa motoneuroni degli agonisti e, mediante gli omonimi neuroni, l'inibizione degli antagonisti. Il sistema motorio è un sistema gerarchico in serie, nel senso che la corteccia è solo il punto da cui parte l'impulso. La corteccia motoria è coadiuvata dall'area associativa parietale posteriore (area associativa delle afferenze sensitivo-sensoriali). Un'altra area associativa è quella dorsolaterale prefrontale che manda l'impulso alla corteccia motoria primaria e secondaria. Vi sono alterazioni del movimento non legate a patologie della via piramidale che interessano aree associative con fenomeni di sublimazione (il soggetto non sa dove posizionare l'arto), imperistenza di contrazione, compromissione dell'esplorazione degli oggetti. Le aprassie più severe riguardano l'emisfero sinistro. L'abulia o ridotto tono corticale è una patologia frontale. Il sistema cortico-spinale comprende i tratti motori dorsolaterali (cortico-spinale e cortico-rubro-spinale) e i tratti motori ventro-mediali (tratto cortico-spinale che non decussa e tratto cortico-troncoencefalo-spinale bilaterale). Il tratto dorsolaterale innerva la porzione distale degli arti. Il tratto ventromediale la porzione prossimale e il tronco. I neurotrasmettitori coinvolti sono acetilcolina, glicina (inibizione negli interneuroni), GABA (inibizione nei cordoni posteriori), L-aspartato e L-glutammato (eccitazione negli interneuroni). La sintomatologia è differente a seconda che interessi primo o secondo motoneurone. Nelle patologie del primo motoneurone si ha che i muscoli sono colpiti in gruppo e non isolatamente, si ha presenza della triade di Babinski con associate spasticità e riflessi osteo-tendinei accentuati, si ha assenza di fascicolazioni, un'atrofia modesta e una velocità di conduzione normale senza potenziale di denervazione all'EMG. Una patologia che interessi entrambi i motoneuroni è la Sclerosi Laterale Amiotrofica, che può colpire bulbo o midollo. Nella forma bulbare è tipica la paralisi labio-glosso-faringea con paralisi della muscolatura respiratoria. La patologia midollare comprende i quadri dei vari metameri. Esiste una variante classica o malattia di Charcot o di Lou Gehrig, una variante bulbare (primo motoneurone) da tenere distinta dalla sclerosi laterale primaria che interessa esclusivamente il primo motoneurone ed una variante pseudopolinevritica da tenere distinta dall'atrofia muscolare spinale che interessa solo il secondo motoneurone. La forma pseudopolinevritica è tipica dell'età adulta a differenza della forma classica. La prognosi di questa patologia è sfavorevole, un segno prognostico negativo è rappresentato dalla paralisi con atrofia della lingua per cui il soggetto diventa disfasico oltre che distonico. Le forme di paralisi che possono interessare il movimento sono monoplegia e monoparesi, emiplegia, diplegia o paraplegia, triplegia, paralisi di muscoli isolati, isterica, disendocrina, da alterazione dell'accoppiamento eccitazione-contrazione o da squilibri elettrolitici. La transezione del midollo è una condizione irreversibile. Le paraparesi spastiche familiari sono malattie autosomiche dominanti. L'adrenoleucodistrofia o adrenomielonuropatia è una neuropatia o assonopatia legata in genere a trasmissione X-linked. Il tono muscolare dello spastico presenta il fenomeno del "coltello a serramanico" quello del parkinsoniano il fenomeno della "troclea" o "ruota dentata". Il sistema extrapiramidale è composto da striato, pallido, talamo, substantia nigra, nucleo subtalamico. Lo striato inibisce il pallido che inibisce il talamo. La substantia nigra inibisce ed eccita il corpo striato composto da caudato e putamen. Nel Parkinson il circuito nigro-striatale inibisce i nuclei della porzione interna del putamen ed eccita gli esterni che hanno effetti inibitori sugli interni con risultato nell'inibizione del talamo. La Corea di Huntington è una degenerazione dei neuroni GABAergici del caudato, meno spesso del nucleo subtalamico che dà soprattutto l'emiballismo controlaterale. Il ballismo è una patologia dello striato. Le distonie sono fenomeni di contrazione, di torsione, di postura anomala, dovuti a lesioni del putamen dorso-laterale, del globo pallido nella porzione interna, della substantia nigra nella pars reticolata, e dei nuclei motori del talamo.

FISIOPATOLOGIA DEI DISORDINI DELLA SENSIBILITÀ

Il dolore è una sensazione spiacevole con partecipazione emotiva. In clinica dobbiamo saper riconoscere il dolore, distinguerlo nella forma in cui si presenta e cercare di lenirlo. Il dolore può innanzitutto essere somatico o psichico e può essere in relazione con un danno tissutale presente o potenziale. Il dolore può essere, altresì, proporzionato o sproporzionato allo stimolo o anche presente in assenza di stimolo. Il dolore può essere acuto e transitorio o cronico persistente o cronico ricorrente. Esempi di dolore acuto sono il dolore chirurgico, il dolore da frattura, il dolore da ischemia miocardica, il dolore da arteropatia ostruttiva acuta, il dolore da parto, il dolore cefalalgico causato spesso da emorragia subaracnoidea con spargimento di sangue tra pia madre ed aracnoide. Il dolore cronico può essere ricondotto essenzialmente a patologia propria del sistema nervoso (dolore neuropatico), a patologia osteo-articolare o ad arteropatia ostruttiva cronica periferica. Le vie del dolore coinvolgono recettori cutanei (nocicettori). Esiste per ogni tipo di sensibilità un nocicettore specifico (nocicettore del caldo, del freddo, dello stiramento) il quale è collegato a un neurone a T (sensitivo di I ordine) che penetra nel midollo spinale. Qui, nella sostanza gelatinosa del Rolando, effettua sinapsi con il secondo neurone sensitivo il quale incrocia la linea mediana e prosegue verso l'alto lungo il fascio neospino-talamico (percezione analitica) o lungo il fascio paleospino-talamico (percezione emotiva). Esistono altresì i fasci spino-cerebellare diretto (per l'informazione propriocettiva del tronco) e crociato (per gli arti) terminanti tramite i peduncoli cerebellari inferiori nel cervelletto per condurre informazioni sulla postura e sulla posizione del corpo nello spazio. Il fascio spino-talamico arriva ai nuclei intralaminari del talamo (essenzialmente al nucleo ventro-postero-laterale) e da qui si hanno proiezioni alla corteccia somestetica (aree 1, 2 e 3 di Broadman). Ciò spiega la possibilità del cosiddetto dolore talamico, senza localizzazione. Una stazione intermedia complessa è costituita dal grigio periacqueduttale mesencefalico. Esistono altresì proiezioni diffuse dal talamo a tutta la corteccia e proiezioni discendenti dal sistema limbico sul mesencefalo e sul midollo. Alla base della genesi del dolore, dell'individualità della sopportazione allo stesso vi sarebbe la "teoria del gate control" di Melzack e Wall (1965) che individuarono come gli oppioidi endogeni (encefaline e endorfine), al pari della morfina, possedendo recettori su neuroni sensitivi di I ordine, ma anche altrove nel sistema nervoso, modulano la trasmissione presinaptica delle afferenze nocicettive. Il sistema serotonergico (ma anche il noradrenergico) controllano il sistema oppiaceo endogeno. Il dolore neuropatico presenta modificazioni delle caratteristiche dello stesso ovvero segni positivi e segni negativi. Causato da diabete, deficit di vitamine B1, B6, B12, insufficienza renale, vasculopatie, traumi, infezioni (Herpes zoster), sindromi paraneoplastiche, può avere altresì genesi idiopatica, come nella neuropatia idiopatica del trigemino, che se presente in persona con meno di 50 anni può far sospettare una sclerosi multipla. I meccanismi alla base del dolore neuropatico differiscono dal dolore "tradizionale", in quanto questo dolore è presente in assenza di stimolo, presenta modificazioni caratteristiche della qualità come disestesie (percezione di un dolore in modalità diversa, per cui in presenza di allodinia, anche una carezza può essere percepita come uno stimolo dolorifico), iperalgesie e iperestesie. Il dolore neuropatico presenta altresì sintomi e segni negativi quali ipoestesie ed ipoalgesie. Alla base della genesi di questo tipo di dolore vi sarebbero almeno due fenomeni: la sensibilizzazione e l'autogenerazione dei potenziali d'azione. La sensibilizzazione spiegherebbe come da uno stimolo non nocivo si generi dolore e sarebbe dovuto al fatto che i neuroni di I ordine arborizzano molto in presenza di denervazione del II neurone sensitivo e prendono sinapsi con la via del dolore, per cui anche l'attivazione tattile e pressoria può attivare la via del dolore. L'autogenerazione dei potenziali è spiegabile col fenomeno della trasmissione efastica, in quanto in un neurone demielinizzato la conduzione avviene nei neuroni contigui. La demielinizzazione provocherebbe insensibilità, la trasmissione efastica iperalgesie. La modulazione del dolore avviene essenzialmente tramite gli interneuroni inibitori della sostanza gelatinosa del Rolando. I grossi neuroni chiuderebbero il cancello del dolore, i piccoli interneuroni lo attiverrebbero. C'è accanto a questa via centrale anche una via periferica e una via discendente. La via discendente riguarda proiezioni a partenza dal nucleo magno del rafe. La sensibilità può essere cosciente (batiestetica, bariestetica, chinestetica, pallestetica) o incosciente (arriva al cervelletto). Nella dissociazione tabetica (tabe dorsale) è persa la sensibilità discriminativa e conservata la termo-dolorifica; nella dissociazione siringomielia è conservata la sensibilità discriminativa e persa la termo-dolorifica. Nella causalgia, che interessa i grandi tronchi nervosi è presente allodinia perché si ha efastasi tra le vie sensitive afferenti e il sistema simpatico efferente con associati sintomi quali iperidrosi, arrossamento cutaneo, sintomatologia vascolare, diradamento dei peli superficiali. Il razionale della terapia del dolore neuropatico è basato su farmaci che bloccano i canali del sodio (carbamazepina), bloccano i canali del calcio, bloccano i recettori NMDA del glutammato (in fase di sperimentazione) oppure potenziano la trasmissione GABAergica (come gli antiepilettici), o quella serotonergica e colinergica centrale (antidepressivi triciclici, inibitori del reuptake della serotonina). Glutammato e sostanza P (neurotrasmettitori di dolore). Inibizione presinaptica= encefaline e endorfine depolarizzano il primo neurone sensitivo. Inibizione post-sinaptica= Ach e GABA tramite rispettivamente canali del K⁺ e Cl⁻. Fibre C amieliniche sottili. Fibre Aδ mieliniche spesse.

MALATTIE DELLO SVILUPPO DEL SISTEMA NERVOSO E FACOMATOSI

Le malformazioni che colpiscono nel periodo germinale (prima settimana o fase di zigote) conducono all'aborto. Le malformazioni possono altresì colpire durante il periodo dell'embriogenesi (fino all'ottava settimana) e della fetogenesi (fino alla quarantesima settimana circa o momento dell'espulsione del feto). Queste modificazioni determineranno aborto o malformazioni che condurranno ad alterazioni funzionali. L'embrione è composto di un foglietto trilaminare: ectoderma, mesoderma ed endoderma. Dalla placca neurale che è una porzione dell'ectoderma si produrrà, per invaginazione e per contatto col mesoderma che produce fattori di crescita, la doccia e il tubo neurale. Questa fase è chiamata neurulazione primaria e l'embrione si chiama neurula. Questa fase è completa in genere anche al ventottesimo giorno quando si produrranno anche le flessure cervicale e cefalica e il tessuto nervoso sarà organizzato in prosencefalo, che si suddividerà in telencefalo e diencefalo, in mesencefalo e in rombencefalo. Le fasi dello sviluppo fetale sono caratteristicamente otto: proliferazione, migrazione, differenziazione, aggregazione, sinaptogenesi, apoptosi, riorganizzazione sinaptica e mielinizzazione. Farmaci ma anche radiazioni, alcol, virus (rosolia, citomegalovirus), mutazioni genetiche, cromosomiche e multifattoriali possono compromettere lo sviluppo del feto. La sindrome alcolica fetale è causata da abuso alcolico della madre durante la gestazione. Si accompagna a dimorfismi facciali, ritardo di crescita, deficit di udito, memoria o vista. L'apoptosi deve necessariamente intervenire dopo la sinaptogenesi eliminando i contatti inutili. Le anomalie della proliferazione comprendono microcefalia, megalencefalia, emimegalencefalia. Le anomalie della migrazione comprendono essenzialmente lissencefalia. Le anomalie della riorganizzazione neuronale comprendono invece, polimicrogiria e schizencefalia. I difetti del tubo neurale possono essere aperti o chiusi. I difetti del neuroporo terminale sono la spinal cord, la spina bifida occulta, l'idromielia. Le anomalie di chiusura del tubo neurale assiale sono il meningocele e l'encefalocele. Le anomalie rostrali sono l'anencefalia, la craniorachischisi, il mielomeningocele. L'anencefalia è l'anomalia più comune; colpisce preferenzialmente il sesso femminile. I neonati muoiono entro la seconda settimana. Si sviluppa solo parte del rombencefalo. Nella schizencefalia la regione ventricolare non si chiude. La craniorachischisi interviene tra 17° e 23° giorno. La persistenza della retroflessione cervicale porta exencefalia e anencefalia. La spina bifida deriva da mancata fusione degli archi vertebrali: si associa a mielomeningocele o mielioschisi o mielocelo. Un ciuffo di peli copre il difetto caratteristicamente. La localizzazione preferenziale è lombare. Il cefalocele interviene entro il 26° giorno si accompagna ad encefalocele o meningocele. Consiste in un difetto della chiusura della volta cranica. L'oloprosencefalia si accompagna ad altre modificazioni quali ciclopia, ipertelorismo oculare, labioschisi. La malformazione Chiari I è una protrusione delle tonsille cerebellari per meno di 1,5 cm al di sotto del forame magno. Alcuni pazienti sviluppano idrocefalo. La sindrome di Dandy-Walker è caratterizzata dalla triade: agenesia del verme cerebellare, dilatazione del IV ventricolo, allargamento della fossa cranica posteriore. I folati possono prevenire anche l'80 % delle malformazioni del sistema nervoso. Essi servono alla produzione delle basi puriniche e all'incorporazione dei metili nelle pirimidine. Il tritest è una metodica di screening che prevede la misurazione dell'alfafetoproteina, della beta-HCG e dell'estriolo. L'alfafetoproteina può dare falsi positivi. Il suo massimo livello si riscontra nel siero fetale alla dodicesima settimana, cui seguono i livelli amniotici e i livelli sierici materni. Un'elevazione può essere data anche da gravidanza addominale, gemellare, nefrosi congenita, triploidia. Le facomatosi sono definite anche sindromi neuroectodermiche. Sono geneticamente determinate, riguardano tutti gli organi di derivazione neurale ed ectodermica (cute), si accompagnano ad evoluzione verso neoplasie maligne, presentano amartomi, La neurofibromatosi di tipo 1 si accompagna a macchie caffè-latte, lentiginosi ascellare ed inguinale, glioma del nervo ottico, noduli di Lisch (evidenti solo nella seconda infanzia), displasia dell'ala dello sfenoide o assottigliamento della corticale di un osso con o senza pseudoatrosi. Altre malformazioni meno frequenti costituenti criteri diagnostici secondari sono scoliosi, ipertelorismo, macrocefalia (oltre 90° percentile), bassa statura (entro 10°-25° percentile). La tendenza non è, oggi, di irradiare il nervo ottico in prima istanza, differentemente da quanto accade nella neurofibromatosi 2 ove il glioma è a carico del nervo acustico con associati meningioma, schwannoma o sintomatologia dell'angolo ponto-cerebellare. La mutazione nella neurofibromatosi 1 interessa una p21-ras che lega GDP lasciandola sempre inattiva. La sclerosi tuberosa o malattia di Bourneville è caratterizzata da mutazione sul braccio lungo del cromosoma 9 o sul braccio corto del cromosoma 16. Comprende lesioni neurologiche (noduli subependimali e tubercoli della corteccia cerebrale ovvero aree di perdita della normale architettura), lesioni dermatologiche (adenoma di Pringle) e interessamento sistemico (reni, polmone). Le angiomas cutanee sono la sindrome di Sturge-Weber o angiomas meningo-encefalo-facciale, la sindrome di Rendu-Osler, la sindrome di Louis Bar, la sindrome di Von Hippel Lindau con coinvolgimento del gene RAF-1 (cromosoma 3) e sintomatologia in 6 distretti: occhio, sistema nervoso, reni, pancreas, surrene, strutture pregangliari. Emangioblastomi sono tipici della sintomatologia neurologica. L'ataxia telangectasia è caratterizzata da mutazioni del gene ATM (autosomica recessiva), comporta immunodepressione con infezioni recidivanti (bronchiectasie).

EPILESSIA: DALLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE ALLA TERAPIA

La parola deriva dal greco e vuol dire "essere colti di sorpresa". La crisi epilettica deve essere distinta dalla crisi isterica, più frequente nelle donne. La crisi isterica, tuttavia, non avviene mai quando il soggetto è solo, dura più tempo e il soggetto che la subisce non cade mai a terra facendosi male. La diagnosi differenziale deve essere posta anche nei confronti degli episodi sincopali che, a differenza di quanto accade nell'epilessia, sono avvertiti dal soggetto e preceduti da fenomeni quali sudorazione, nausea, pallore. Anche i TIA possono simulare una crisi epilettica soprattutto se colpiscono focus epilettogeni. Il TIA è, tuttavia, un fenomeno che non si ripete molto frequentemente. Alla base dell'epilettogenesi vi è il fenomeno della diminuita soglia di eccitabilità neuronale. L'omeostasi neuronale è mantenuta dalla pompa del sodio e del potassio, dal GABA, dagli ioni cloro e calcio. Per avere una crisi è necessaria una condizione di diminuita soglia di eccitabilità e un fenomeno irritante che mantenga la depolarizzazione. Alla base del fenomeno epilettico vi è perdita dell'inibizione GABA-mediata, depolarizzazione favorita da aminoacidi eccitatori, genesi dei PDS (paroxysmal depolarization shifts). Possiamo distinguere le crisi secondo il criterio eziologico e clinico. Avremo pertanto, nella classificazione eziologica, crisi idiopatiche (familiari o genetiche), sintomatiche (il cui primum movens è noto), criptogenetiche (in cui la causa è sconosciuta). Oggi si crede ad un'ereditarietà della tendenza alla ipereccitabilità. La RMN e l'EEG documentano come alcuni casi idiopatici, specie di epilessia infantile erano dovute a sclerosi dell'ippocampo nella corteccia temporale. Le epilettiche possono condurre una gravidanza. E' noto il ruolo degli ormoni sessuali femminili nel decorso clinico della malattia. Gli estrogeni favorirebbero l'epilessia. Il progesterone, protegge invece, da attacchi continui. Anche le malattie del lobo temporale (specie i tumori) influenzano l'asse diencefalo-ipotalamico che condivide la medesima regione. Nella popolazione generale si registra un picco tra 0-20 anni e uno tra 60-80 anni. Il picco dell'età infantile-giovanile è dovuto a traumi, condizioni ipossico-ischemiche legate al parto. Il picco dell'età adulta è sostenuto dall'eziologia tumorale. Il picco dell'età senile a malattie cerebrovascolari. Altre cause possono essere tossiche, dismetaboliche, malformazioni cerebrali. Droghe leggere possono aumentare l'eccitabilità dei neuroni, parimenti all'astensione da etanolo che potenzia l'inibizione GABAergica. Anche farmaci possono scatenare un episodio epilettico o diminuire l'efficacia di un farmaco antiepilettico (teofillina, penicillina, antispastici, antibiotici, antidepressivi, antipsicotici). Secondo il criterio clinico le epilessie possono essere distinte in crisi generalizzate (grande o piccolo male), in crisi localizzatorie (parziali, focali), in crisi focali con secondaria generalizzazione. Lo stato di grande male colpisce entrambi gli emisferi cerebrali e la sostanza reticolare tronco-encefalica. Si manifesta in tre fasi: caduta a terra con arti in iperestensione, perdita della coscienza preceduta da grido rauco. Nella seconda fase si hanno le scosse di flessione-estensione, nella terza fase il paziente si riprende o entra in coma post-accessuale. L'episodio non dura più di 2 minuti. Le crisi di piccolo male possono essere le assenze, molto frequenti in età scolare ove il bambino perde la coscienza per 15-20 secondi per poi ritornare allo stato di normalità. Questa condizione o sindrome di Friedmann si riscontra perché viene colpita solo la sostanza reticolare craniale. Nell'assenza mioclonica viene colpita parzialmente anche la sostanza reticolare caudale per cui il paziente se ha un oggetto in mano, lo lascia cadere. L'assenza atonica è tipica della sindrome di Lennox-Gastaut, che si presenta sovente intorno ai 7 anni: il bambino perde il tono muscolare, cade a terra per pochi secondi, poi si rialza. Sono bambini in genere affetti da sindrome di West, che colpisce intorno al secondo mese di vita e presentano una triade composta da ritardo psicomotorio, crisi a "colpo d'ali di piccione" (il bambino piega la testa e alza la parte prossimale degli arti superiori) e da ipsaritmia, anomalia rivelabile all'EEG. Le crisi focali possono essere secondariamente generalizzate (quindi con perdita della coscienza) come avviene nella marcia jacksoniana ovvero la clonia interessa in pochi secondi anche il territorio muscolare posto caudalmente la cui innervazione motoria compete al territorio neuronale contiguo al focus epilettogeno primario. Le crisi visive colpiscono il lobo occipitale e non vanno confuse con lo scotoma; le crisi parietali sono sensitive, le crisi temporali interessano qualsiasi funzione le cui strutture transitino quivi. Le crisi uditive (temporali) si manifestano con un fischio di durata (15-20 secondi) inferiore a tutti i fenomeni presenti nelle patologie dell'orecchio. Il razionale della terapia è impostare un farmaco per almeno tre mesi in base al peso e all'età. Per le crisi di grande male il farmaco di prima scelta è il valproato. I farmaci di vecchia generazione raggiungevano lo steady state in 20 giorni; quelli di nuova generazione lo fanno in un tempo minore di alcuni giorni. Non ha senso sospendere il farmaco quindi dopo una settimana. Nell'anziano possono essere necessaria anche dosaggi equivalenti di un terzo della dose dell'adulto giovane. Lo stato di male epilettico viene curato con DIAZEPAM o VALIUM, che non ha efficacia nelle crisi croniche. Talvolta si preferisce indurre con barbiturici lo stato di coma profondo onde favorire il recupero del cervello del soggetto, che attanagliato da scosse susseguenti, non ha respiro, non riesce a ricaricare i neuroni. Alcuni farmaci oggi in uso, avevano efficacia anche prima del 1912 (bromuro di potassio, oppio, olio di sesamo). I nuovi farmaci hanno diminuito anche se di poco, il tasso di farmaco-resistenza (valproato, carbamazepina, lamotrigina, oxcarbamazepina, tiagabina, pregabalin, vigabatrin). Il valproato presenta come effetto collaterale l'aumento di peso.

MALATTIE NEURODEGENERATIVE DEMENTIGENE

La demenza è una sindrome caratterizzata da perdita di capacità precedentemente acquisite. La demenza si differenzia dall'insufficienza mentale. Le demenze possono essere classificate secondo l'età, la sede, la prognosi e la causa. Le cause più frequenti del fenomeno sono il morbo di Alzheimer, la demenza vascolare, l'encefalopatia alcolica, il morbo di Parkinson, le demenze da farmaci o stupefacenti. Le demenze vascolari sono a singolo episodio in area strategica, multi-infartuali, da coinvolgimento dei piccoli vasi, da ipoperfusione (sottocorticali), da danno emorragico. Anche la demenza fronto-temporale (con le varianti della PSP e della degenerazione cortico-basale) e la malattia a corpi di Lewy, sono demenze neurodegenerative. L'approccio al malato con demenza prevede l'anamnesi, l'esame obiettivo generale e neurologico e le indagini paracliniche. Le funzioni maggiormente compromesse nelle demenze sono la memoria, il linguaggio, le abilità visuo-spaziali, il calcolo, il giudizio e l'intelligenza. Tutto ciò trova un razionale nella patogenesi della malattia di Alzheimer in quanto le prime strutture ad essere colpite dal processo di atrofia sono quelle temporali deputate alla memoria (ippocampo e corteccia entorinale, talamo con le sue proiezioni diffuse), in secondo momento sono colpite le aree parietali del linguaggio, poi le occipitali per la vista, e infine le frontali per le funzioni esecutive. L'esordio ipomnestico caratterizza la malattia di Alzheimer che è la demenza più frequente nel mondo occidentale. Esistono tre tipi di memoria: immediata, episodica, remota. La memoria immediata risiede nella sostanza reticolare ascendente; si testa facendo ripetere in senso inverso una sequenza di circa 7 numeri. La memoria episodica riguarda il "cosa", il "dove", il "quando"; viene testata con il MINI MENTAL STATE EXAMINATION che consta nel chiedere al paziente di ripetere dopo 3-5 minuti una sequenza di pochi nomi. Alla base della memoria episodica vi è il circuito di Papez del lobo temporale. La memoria episodica può altresì diventare perenne (remota) se viene trasferita alla neocortex. I fenomeni alla base della memorizzazione sono modificazioni sostenute nel potenziamento sinaptico a lungo termine da espressione di geni e produzione di proteine alla cui base vi sono i fenomeni neurorecettoriali che coinvolgono il glutammato e i recettori AMPA e NMDA. Ciò spiega il razionale dell'impiego degli antagonisti dell'NMDA nella terapia del morbo di Alzheimer. Le indagini paracliniche sono utili solo nell'escludere altre forme di demenza e riguardano la visualizzazione di atrofia corticale visibile come allargamento di giri e solchi; ipoperfusione e ipometabolismo in PET e SPECT del lobo temporale. Precisamente si notano dilatazione del corno temporale da atrofia e diminuzione di volume dell'ippocampo. Esistono fattori di rischio modificabili e non modificabili. L'ipotesi che il danno sarebbe sostenuto dalla riduzione del flusso ematico ha avuto negli anni un successo crescente. Alla base del fenomeno vi sarebbero i grovigli neurofibrillari e l'accumulo extracellulare di beta-amiloide. L'iperattività delle beta e gamma secretasi sarebbe alla base del deposito di beta amiloide 42 che è neurotossica (a differenza della 40) e fibrilla. La proteina tau viene invece fosforilata, glicosilata o comunque modificata con formazione dei grovigli intracellulari (tangles). La malattia è prevalentemente sporadica; esistono tuttavia forme ereditarie quali quella presente nella trisomia del 21; mutazioni di presenilina 1 e 2; omozigosi per ApoE2. In particolare, da una scoperta di pochi anni or sono, una mutazione in un locus del gene per l'APP proteggerebbe dalla malattia se in eterozigosi; faciliterebbe la progressione della malattia se in omozigosi. Il decorso della malattia è inesorabile. La terapia è impostata sugli anticolinesterasici centrali (donepezil, rivastigmina, galantamina), sugli antagonisti dei recettori NMDA (memantina), su antiossidanti (vitamina E), su antiinfiammatori (statine). L'insuccesso del vaccino è stato complicato dall'insorgenza di encefaliti mortali. La demenza fronto-temporale è più frequentemente genetica e precoce. Ha un picco nella forma genetica tra 30-50 anni; nella forma sporadica a 50-70 anni. Si caratterizza con disturbi del comportamento seguiti da disturbi del linguaggio, delle funzioni esecutive con associati parkinsonismo, aprassie e sindrome motoneuronale. E' una taupatia. I ventricoli cerebrali diventano notevolmente espansi nell'arco di pochi anni. La diagnosi differenziale deve essere condotta nei confronti della malattia di Pick in cui anche si ha gliosi, perdita neuronale ma le inclusioni intracitoplasmatiche sono argirofile. Gli anticolinesterasici sono inefficaci. Gli antidepressivi serotoninergici possono controllare disforia e inibizione. Gli antidopaminergici possono aggravare il parkinsonismo. Alcune demenze sporadiche sono anche esse delle taupatie che, associandosi a parkinsonismo, fanno parte del gruppo della demenza fronto-temporale. Esse sono la paralisi sopranucleare progressiva e la degenerazione cortico-basale. La paralisi sopranucleare progressiva è un assottigliamento del tetto del mesencefalo. E' un parkinsonismo atipico (Parkinson plus) con rigidità, bradicinesia, paralisi dello sguardo verticale, presentazione simmetrica, collo retroflesso. La degenerazione cortico-basale è un parkinsonismo con aprassie, mioclonie. Sua caratteristica è il fenomeno dell'arto alieno in cui il soggetto non avverte e non considera come suo un arto o una mano. La malattia a corpi di Lewy è una sinucleinopatia. E' il correlato del Parkinson a livello cellulare. I corpi di Lewy sono depositi di alpha-sinucleina a livello intracellulare. La malattia a corpi di Lewy si presenta con fluttuazioni della vigilanza, allucinazioni visive, parkinsonismo e delirium da dopaminergici. I dopaminergici aggravano quindi delirium e allucinazioni visive. Gli anticolinesterasici centrali funzionano meglio che nel morbo di Alzheimer.

MALATTIE DELL'ORGANIZZAZIONE E DELLA COORDINAZIONE DEI MOVIMENTI

Sono prevalentemente delle proteinosi con l'accumulo extra- o intra- cellulare. Le patologie caratterizzate da accumulo intracellulare sono le malattie da triplette, le taupatie, i disordini del complesso proteasoma-ubiquitina, le alpha-sinucleinopatie. Con il termine MSA ovvero atrofia multisistemica si intende un gruppo di patologie neurodegenerative con interessamento del sistema autonomico, cerebellare, extrapiramidale e piramidale in varia e libera combinazione. In altre parole la diagnosi clinica di queste patologie può essere solo possibile o probabile in quanto la diagnosi definitiva è solo ed esclusivamente autoptica. Per cui, la presenza di una sintomatologia extrapiramidale cui si associ interessamento degli altri suddetti sistemi depone per una MSA-P; viceversa la prevalenza di sintomi cerebellari depone per una MSA-C. Le paraparesi spastiche ereditarie sono patologie del primo motoneurone cui può associarsi dismetria degli arti superiori per interessamento cerebellare o disturbi sfinterici. Esistono in 2 forme: prima o dopo i 35 anni. Sono caratterizzate da un esordio della demenza oltre i 50 anni. La sindrome di Shy-Drager è una disautonomia associata a parkinsonismo con incontinenza sfinterica, impotenzia erigendi, iperidrosi. Le malattie da triplette comprendono la Corea di Huntington (CAG), l'atrofia muscolare bulbo-spinale o sindrome di Kennedy, l'atassia di Friederich (GAA), la distrofia miotonica (CTG). La Corea di Huntington interessa le proiezioni GABAergiche dello striato. Può avere anche un esordio giovanile (variante di Westphal) prima dei 15 anni con distonie e rigidità ma senza i movimenti coreici tra i sintomi iniziali. Tale variante è dovuta spesso a modificazioni epigenetiche (metilazione) di alleli ereditati dal padre. La Corea è altresì una malattia da poliglutamine in quanto l'amplificazione provoca tossicità e perdita della funzione della proteina. L'atassia di Friederich è un'atassia spino-cerebellare recessiva con modificazione della proteina frataxina. Colpisce i cordoni cortico-spinale laterale e posteriore. Si associa a piede cavo, scoliosi, disturbi retinici, auricolari e cardiaci. Nelle forme ad esordio precoce i riflessi sono conservati. E' una malattia da accumulo di ferro, perdita diffusa di neuroni, diminuzione di fosfolipidi in corteccia cerebellare e occipitale. Il sintomo di tutte le atassie è l'aprassia della marcia. Una MSA può essere considerata un Parkinson plus ovvero una patologia (prevalentemente PSP, degenerazione cortico-basale, demenza a corpi di Lewy) cui si associ un parkinsonismo. La definizione di malattia di Parkinson differisce da quella di sindrome di Parkinson. Le sindromi sono dovute a traumi (come nei pugili) o a tumori. Un tipico esempio di MSA è la paralisi progressiva sopranucleare (perché interessa strutture al di "sopra" dei nuclei degli oculomotori). E', come la SLA, una taupatia ma con oftalmoplegia sopranucleare. Possiede criteri diagnostici obbligatori, probabili e di esclusione. Il soggetto presenta un parkinsonismo più evidente al tronco che agli arti, non risponde bene alla L-Dopa, ha un tremore atipico o assente. La caratteristica saliente è la paralisi dello sguardo verticale con posizione in "retrocollis". Colpisce dopo i 40 anni e costringe all'allettamento. Le dimensioni del tronco dell'encefalo sono inferiori a 17 mm. I segni tipici della MSA sono invece la riduzione della convessità mesencefalica alla RMN con tetto a imbuto e il "segno del panino" od "hot cross burn" in cui le fibre corticali discendenti sono evidenti per assottigliamento delle fibre cerebellari. I corpi di Lewy sono inclusioni eosinofile intracitoplasmatiche che sostituiscono la dopamina in varie patologie fino a scomparire nella malattia di Alzheimer. Il gene tau (17q21) codifica per una proteina MAP che regola l'assemblaggio dei microtubuli. Sono riconosciute 3 mutazioni caratteristiche responsabili di demenza fronto-temporale con PSP (N279K), demenza con Parkinson (P301L), e demenza con degenerazione cortico-basale (P301S). La demenza fronto-temporale o parkinsonismo legato al cromosoma 17 si presenta con microvacuolizzazione del neuropilo che arriva anche alla substantia nigra. La malattia di Parkinson è più frequente nei maschi e negli ultraottantenni. Il fenotipo prevalente è quello indiretto con interessamento dei recettori D2 (coinvolgimento del nucleo subtalamico di Luys). Il risultato nella patologia è un'inibizione talamica responsabile della bradicinesia. Il tono colinergico e serotonergico è aumentato. Altre 5 aree colpite sono il nucleo di Meynert, il rafe dorsale, l'area tegmentoventrale, il locus coeruleus, il nucleo peduncolo-pontino, responsabili dell'esordio tardivo della demenza. L'ipotesi tossica e genetica sono previste nell'eziopatogenesi del Parkinson. L'ipotesi tossica prevede che dal prodotto MPTP (1metil-4fenil-1,2,3,6tetraidropiridina) si produca un MPP+ responsabile di competere con il trasportatore MAO-B della dopamina. In altre parole MPP+ determinerebbe danno mitocondriale e accumulo di protoni con facilitazione alla produzione di ROS. L'ipotesi genetica prevede l'esistenza dei prodotti della parkina, del gene dell'alpha-sinucleina, del gene UCH-L1, e di altri geni minori. I due fenotipi di malattia sarebbero a esordio giovanile (autosomico recessivo), la cui patogenesi è stata confermata e una ad esordio adulto (autosomico dominante). L'alpha-sinucleina sarebbe responsabile del deposito intracellulare di dopamina oltre a numerosi effetti minori. UCH-L1 viene ereditato in forma autosomica dominante e provoca malattia oltre i 51 anni. Parkina 1, 3 e 5 si accumulano formando fibrille. Il rationale della terapia è basato su L-Dopa (ma dopo anni si ha ipersensibilità da deafferentazione), con inibitori delle decarbossilasi (carbidopa/benserazide) in aggiunta ad anti-colinergici, inibitori delle MAO, amantadina, agonisti dopaminergici (derivati o meno dell'ergot) che stimolerebbero direttamente i recettori D2 bypassando i neuroni nigrali, inibitori delle COMT (che aumenterebbero l'emivita della L-Dopa o L-diidrossifenilalanina).

MALATTIE NEURODEGENERATIVE DELL'ESECUZIONE DEI MOVIMENTI

Sono la sclerosi laterale amiotrofica (SLA), le atrofie muscolari spinali (SMA), le paraparesi spastiche crurali, le neuropatie periferiche, le distrofie muscolari. Colpiscono fascio piramidale e unità motoria. La SLA è una malattia del primo e secondo neurone di moto. Nella maggior parte dei casi (90-95 %) è una malattia sporadica, nel 20 % dei casi è genetica, ed è determinata da una mutazione autosomica dominante a carico del gene SOD1 (superossido dismutasi 1). La paraparesi spastica crurale (come le paraplegie spastiche ereditarie) interessa il primo motoneurone. Viene ereditata come carattere autosomico dominante, recessivo o X-linked. Le atrofie muscolari spinali sono patologie del secondo motoneurone. Sono autosomiche recessive. Derivano da mutazioni del gene SMN1 (survival motoneuron 1) che codifica per una proteina necessaria alla sopravvivenza dei motoneuroni. L'amiotrofia spino-bulbare è una malattia da triplette la cui ereditarietà è legata al cromosoma X e il cui prodotto alterato nella malattia è il recettore per gli androgeni. La sindrome di Tay-Sachs è un deficit geneticamente trasmesso dell'enzima esosaminidasi A. La paralisi bulbare progressiva è una patologia del primo e del secondo motoneurone in cui il paziente diventa afagico e atonico. L'atrofia muscolare spinale progressiva è una malattia che somiglia a una polineuropatia e colpisce l'adulto. La sclerosi laterale primaria colpisce solo il primo motoneurone. Esempi di patologie acquisite dei neuroni di moto sono la SLA in corso di AIDS; la sindrome post-polio che assomiglia alla SLA; le neuropatie multifocali in cui sono presenti anticorpi antiganglioside GM1 o in cui si presentano disglobulinemie o sindromi paraneoplastiche. Altre mielopatie sono associate a malattie reumatiche (sindrome di Sjögren o LES), a iperparatiroidismo o ipertiroidismo. La SLA è una malattia invalidante, senza possibilità di terapia, ingravescente ma senza demenza. Esordisce disto-prossimalmente ma è asimmetrica. La lingua diventa ipotrofica, sono visibili fascicolazioni e fibrillazioni (specie sulla lingua). La prima compromissione riguarda la deglutizione per cui i pazienti devono presto andare incontro a una PEG o all'impianto di un sondino naso-gastrico. Nella diagnosi sono necessari i segni del coinvolgimento di primo e secondo motoneurone. La SLA può assomigliare talvolta a un'ernia discale o a un tumore endomidollare nella misura in cui si abbiano segni piramidali e segni di paralisi flaccida. Per la diagnosi di probabilità sono necessari un segno di atrofia muscolare e debolezza più un segno piramidale in 3 regioni differenti. Un'altra caratteristica che differenzia la SLA da altre forme è l'assenza di fenomeni sensitivi (come il dolore radicolare delle ernie). I segni del primo neurone di moto sono il segno di Babinski, il clono che è una contrazione elicetabile anche mediante la prova di dorsiflessione del piede con mantenimento della pressione. Il paziente non riesce a fermare più l'arto. I riflessi addominali superficiali sono aboliti. Le atrofia muscolari spinali sono patologie sporadiche o ereditarie. Possono esordire in età infantile od adulta. Esistono 4 varianti di SMA: I, II, III, IV. La gravità della malattia è decrescente. La SMA tipo I o malattia di Werdnig-Hoffmann si presenta in bambini che non riescono a tenere la testa eretta, non deglutiscono, devono andare incontro a respirazione assistita e muoiono in genere entro il primo anno. L'amiotrofia bulbo-spinale è una malattia da triplette in cui il paziente ha paralisi della muscolatura facciale, le atrofie spinale possono avere anche localizzazione scapolo-omerale, facio-scapolo-omerale o scapolo-peroneale. L'amiotrofia spinale progressiva è una malattia che colpisce in genere distalmente e chi ne soffre, ha prognosi migliore degli altri malati di SMA. Le neuropatie degenerative colpiscono il nervo periferico. Sono inquadrare nella malattia di Charcot-Marie di cui esistono sottogruppi. Il primo gruppo è una malattia genetica con diversi geni imputati in cui si ha neuropatia ipertrofica, demielinizzante, con deficit prima a calza (ai piedi) poi anche alle mani. Il secondo tipo comprende una neuropatia assonale con velocità di conduzione conservata. Il terzo tipo o malattia di Dejerine-Sottas è una patologia autosomica recessiva. Il quarto tipo o malattia di Refsum si associa a retinite pigmentosa, atassia, malformazioni scheletriche. La caratteristica delle neuropatie sono l'ipertrofia del nervo visibile all'eco per iperproliferazione delle cellule di Schwann, l'alluce a martello, il piede cavo equino ma il segno caratteristico è l'andatura steppante (a gradino o a step). Altre neuropatie sono dovute a deficit vitaminici (B1, B6, B12), a chemioterapici, immunosoppressori, a sepsi, infezioni (lebbra).. Le distrofie muscolari sono malattie in cui il deficit assoluto o relativo di proteine che consentano di ancorare il citoscheletro alle proteine extramembranee determina rottura della membrana con ingresso di calcio che è il trigger dell'ipercontrazione e della necrosi. Esistono almeno 12 forme di distrofia dei cingoli. Le forme di distrofia più frequenti sono la distrofia di Duchenne, di Becker e la gamma-sarcoglicanopatia (distrofinopatia). La distrofia di Duchenne esordisce nei sintomi all'età di 5 anni. Il bambino ha polpacci grossi, deve camminare sulle punte qualora riesca ad alzarsi. La forma di Becker è meno grave perché la distrofina (proteina che legando l'actina all'apparato proteico transmembranaceo legato alla laminina previene la rottura della fibra in caso di pressione laterale) non manca anche se è presente in quantità ridotta. La distrofia miotonica (di Steinert) è una malattia con atrofia muscolare dei muscoli facciali, masticatori, temporali, con facies lugubre. Il fenomeno caratteristico è quello miotonico: il paziente non riesce a rilassare il muscolo contratto. E' una malattia da triplette CTG ripetute in una regione regolatoria di un gene. Si associa a disturbi della conduzione cardiaca, insufficienza mentale, intolleranza al glucosio con iperinsulinemia, cataratta.

LE INFEZIONI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE E DEI SUOI INVOLUCRI

Sono essenzialmente meningiti ed encefaliti. La meningite, in senso stretto, può essere definita come un'infezione delle leptomeningi e raramente della pachimeninge con suppurazione del liquido cerebro-spinale. Le encefaliti possono riguardare, invece, la sostanza grigia (polioencefalite), bianca (leucoencefalite) o entrambe (panencefalite). La meningite si presenta con cefalea, confusione, rigidità nucale, deficit dei nervi cranici. L'encefalite si presenta con disturbi cognitivi accompagnati o meno da segni neurologici. L'ascesso ha una sintomatologia simil-tumorale (espansiva) con o senza segni neurologici. La diagnosi di ogni infezione può essere coadiuvata da neuroimaging e da esami di laboratorio. La contaminazione del sistema nervoso può avvenire per via ematogena, per contiguità, per penetrazione esterna o per via neurale. L'eziopatogenesi della meningite purulenta (acuta) è differente a seconda delle fasce d'età: il neonato viene colpito da E. coli o da Streptococcus di gruppo B; il bambino da Haemophilus influenzae, l'adulto da Neisseria meningitidis (meningococco), l'anziano da Streptococcus pneumoniae, l'immunodepresso e il traumatizzato da Klebsiella o patogeni opportunisti. L'essudato purulento si presenta sopra le convessità cerebrali. Sono frequenti tromboflebiti e vasculiti; l'edema cerebrale è presente insieme a deficit dei nervi cranici. Le principali sequele sono idrocefalo, fibrosi leptomeningea, ependimite granulare, infarti focali. L'esordio è subdolo con segni aspecifici quali fotofobia, febbre, malessere generale, rachialgia. In sindrome meningea si riscontra la posizione a cane di fucile, l'opistotono e la positività dei segni di Kernig e Brudzinski. L'esame del liquor documenta neutrofilia >500 ; pressione elevata (>150 cm H₂O); protidorrachia > 50 mg/dl; glicorrachia < 60 % del siero, colorazione di Gram positiva. Nel neonato si preferisce curarla con ampicillina e cefotaxime. Nel bambino e nell'adulto in genere all'ampicillina si aggiunge una cefalosporina di 3^a generazione. Nell'anziano al posto di quest'ultima si preferisce cefazidime. Nell'immunodepresso, nel traumatizzato la vancomicina è un farmaco aggiuntivo necessario. Le meningiti granulomatose sono derivate da focolaio tubercolare respiratorio o intestinale. Interessano la porzione basale (cisterne della base). Il granuloma necrotizzante può coinvolgere il parenchima cerebrale. Le complicazioni sono analoghe a quelle presenti nella forma acuta. Il laboratorio documenta un aumento di mononucleati (>500) mentre la colorazione di Gram è negativa. La meningite virale deriva in genere da virus sistemica. Corpi inclusi e linfociti caratterizzano la manifestazione. L'ascesso purulento deriva da cerebrita acuta ed è più frequente in soggetto portatore di vizio cardiaco o affetto da infezione polmonare. La capsula collagenica è in genere più dura nelle regioni più vascolarizzate. Può erniare o aprirsi in spazio subaracnoideo o ventricolare con esito fatale. La RMN è la prima e migliore indagine in caso di sospetta patologia infettiva del sistema nervoso e dei suoi involucri. L'ascesso epidurale deriva in genere da osteomielite mentre il subdurale da patologia dei seni e può risultare in tromboflebite. Le encefaliti possono essere classificate secondo il criterio clinico o meglio secondo la classificazione eziopatogenetica in primitive e secondarie. Il quadro clinico è dominato dal processo infettivo con coinvolgimento del parenchima cerebrale con segni derivanti e delle meningi (talora assente). A livello anatomopatologico si manifesta con neuronofagia, reazione microgliale, infiltrazione linfocitica, inclusioni intranucleari. L'eziologia può essere ricondotta a diversi stipti virali. Il virus dell'HSV1 ha tropismo per i lobi temporali, per il giro del cingolo, per la corteccia insulare e manifesta alla RMN con mezzo di contrasto aree di ipercaptazione in queste zone. Talvolta perciò è associato a disturbi mnesici. La forma è necrotizzante. La risposta all'acyclovir è modesta. Il virus HSV 2 provoca meningoencefaliti. Il virus della varicella-zoster raramente per diffusione neurale provoca encefalomieliti. La polioencefalomielite è una malattia causata da un Enterovirus. Deriva spesso da infezione enterica. I polimorfonucleati, la reazione microgliale, l'infiltrazione linfocitica sono presenti anche nei motoneuroni inferiori prevalentemente. Il citomegalovirus provoca infezione sporadica o acquisita. La manifestazione sporadica più frequente è la corioretinite. I noduli sono visibili con la RMN dell'encefalo. L'infezione congenita si accompagna a calcificazioni cerebrali e malformazioni. Il toxoplasma gondii è un protozoo responsabile della maggior parte delle encefaliti nel mondo occidentale. La leucoencefalite multifocale progressiva deriva da virus JC. Colpisce oligodendroglia e astrociti con demielinizzazione. La morte sopraggiunge in 3-9 mesi. Solo alcuni casi sono responsivi alla citosina arabinoside. Clinicamente si presenta con demenza progressiva, emiparesi, emianopsie. La panencefalite sclerosante subacuta segue in media di 7 anni un'infezione rubeolica. Presenta tre fasi: irrequietezza, crisi epilettiche con mioclonie e infine demenza progressiva. La morte sopravviene entro un anno. Anche l'AIDS può presentarsi come demenza, deficit della motilità oculare, aprassia, segni di liberazione frontale, coma apallico e morte, in quanto HIV infetta le cellule della microglia. La sifilide manifesta espressioni neurologiche nella paralisi progressiva (caratterizzata da iperreflessia e ipotono ed ipotrofia dei muscoli facciali) e nella tabe dorsale che è una meningo-radicolite con secondaria degenerazione dei cordoni posteriori in cui si osserva positività del segno di Argyll-Robertson, perdita della sensibilità profonda, conservazione della sensibilità superficiale, areflessia, ipotonia, atassia con manovra di Romberg positiva. La malattia di Lyme si presenta nel II e III stadio con meningite asettica, meningo-encefalite fluttuante e solo raramente con una forma mielitica con tetraparesi.

ENCEFALOPATIE SPONGIFORMI TRASMISSIBILI

Negli anni Settanta il veterinario Breslow identificò che l'agente responsabile del kuru fosse una sostanza inattivabile dalle procedure di inattivazione delle proteine e non degli acidi nucleici. Nessuna malattia prionica ha terapia valida ed efficace. Sono caratterizzate dalla spongiosi. La proteina prionica è il principale e necessario responsabile di queste patologie dell'animale e dell'uomo. La proteina prionica cellulare (PrP^c) è una sialoglicoproteina presente in tutti i tessuti codificata a partire da un gene sul cromosoma 20. La sua funzione non è ancora nota, tuttavia si ipotizza che abbia un ruolo nella sopravvivenza delle cellule del Purkinje, sia implicata nel ritmo sonno-veglia, nella trasmissione GABAergica ed abbia la capacità di legare rame e zinco come le superossido-dismutasi. Tuttavia è certo che topi resi PrP^{null} non hanno la suscettibilità a infettarsi diversamente da topi con normale espressione genica. La proteina patologica PrP^{sc} ha la stessa lunghezza, la stessa ancora di glicofosfatidilinositolo, lo stesso peso molecolare, la stessa sequenza aminoacidica, le stesse catene glicidiche in posizione 181 e 197. Tuttavia non viene digerita dalla proteina chinasi K ma genera un frammento di 30 kDa circa con le medesime capacità infettive. Tende inoltre a formare strutture simil-amiloidi dette rodlike che evidenziano una birifrangenza con colorazione al Rosso Congo. Tuttavia la proteina cellulare presenta prevalenza dell'alpha elica piuttosto che del foglietto beta mentre la proteina patologica è conformata in foglietto beta. La conversione della proteina prionica cellulare in patologica è la base della malattia in forma ereditaria, sporadica (legata forse ad alterazione della proteina sostenuta dalle chaperonine che regolano il folding di tutte le proteine nel reticolo endoplasmatico rugoso), trasmissibile o iatrogena. La presenza della PrP^c è necessaria per la patogenesi della malattia alla pari della presenza di una "proteina X" identificata e ipotizzata negli esperimenti che avevano confermato che l'omologia di sequenza anche al 100 % non consente di produrre una proteina patologica nuova da uno stampo patologico certo. Esiste tuttavia una barriera di specie, nel senso che l'uomo può essere infettato dalla mucca ma non dalla pecora perché la sequenza aminoacidica di uomo e pecora differisce anche di oltre 40 aminoacidi mentre la mucca che è altresì infettata dalla pecora, ha una sequenza aminoacidica diversa per 8-9 aminoacidi rispetto sia alla proteina umana, sia alla proteina ovina. Le malattie da prioni possono colpire gli animali e sono essenzialmente lo scrapie (malattia della pecora e della capra), l'encefalopatia del visone, l'encefalopatia spongiforme bovina, la malattia cachettica del daino e dell'alce, l'encefalopatia del felino. Le malattie che colpiscono l'uomo sono la malattia di Creutzfeld-Jakob (nelle varianti sporadica, familiare, iatrogena, nuova), l'insonnia familiare fatale, il kuru, la sindrome di Gerstmann-Straussler-Scheinker. La trasmissione avverrebbe tramite trapianto di dura madre, cornea, cannibalismo (kuru), elettrodi stereotassici e strumenti non adeguatamente sterilizzati, ormone della crescita, esposizione alla BSE (acronimo inglese di encefalopatia bovina spongiforme della quale esistono due varianti BSE simile alla Creutzfeld-Jakob sporadica e BASE simile alla nuova variante di Creutzfeld-Jakob). La malattia di Creutzfeld-Jakob fu scoperta dagli studiosi tedeschi di cui porta il nome. Nella maggior parte dei casi è sporadica (85 %), si manifesta nella settima decade, è caratterizzata da segni maggiori quali il deterioramento cognitivo, le mioclonie, disturbi del sistema piramidale, extrapiramidale e cerebellare. Raramente può manifestarsi con disturbi visivi o crisi epilettiche o disautonomie. La rapidità della demenza è ingravescente e questo carattere la differenzia da demenze presenti nel morbo di Alzheimer. Il paziente ha disturbi mnesici, è distratto, riferisce di avere la testa vuota, fin quando entra in coma e muore entro 3-4- mesi. La diagnosi di CJD può essere solo di probabilità. Ovvero accanto ai segni e ai sintomi maggiori esistono anomalie patognomiche evidenziabili all'EEG, della RMN, all'esame del liquor. All'EEG si evidenziano onde lente trifasiche pseudoperiodiche (si ripetono ogni 1-2 periodi) diffuse con attività cerebrale non sincronizzata, disregolata, rallentata, non strutturata. La RMN dimostra iperintensità del caudato e del putamen in T2, FLAIR, diffusion. La nuova variante presenta iperintensità al pulvinar (talamo). L'esame del liquor mostra la presenza della proteina 14.3.3, indice di citolisi neuronale ma presente anche nelle encefaliti e nelle meningiti che sono tuttavia caratterizzata da una demenza reversibile. Le aree maggiormente interessate dalla deposizione di proteina patologica sono la corteccia, il cervelletto, l'ippocampo, il talamo e l'ipotalamo ma soprattutto insula, claustrum, caudato e putamen. Il pattern di distribuzione può essere focale, perineuronale, perivascolare o a placche (come nella malattia di Alzheimer). La nuova forma di CJD colpisce intorno ai 28 anni; dura dai 4 a i 40 anni; si manifesta senza mioclonia ma con disturbi psichici e parestesie. In tutti i casi riscontrati la proteina presenta la combinazione allelica in posizione 129 Metionina-Metionina e le deposizioni sono le cosiddette "placche floride". La malattia di Gerstmann-Strauser-Scheinker può simulare un'atassia cerebellare o spino-cerebellare ma può essere confusa anche con una sclerosi multipla. Dura anche fino ad 11 anni. L'insonnia familiare fatale si presenta con insonnia incoercibile in pazienti che al massimo entrano nella fase I del sonno REM. Le stimmate neuropatologiche sono rappresentate da alterazione in RMN del segnale cerebellare. Il kuru è ormai scomparso, derivava dal rito del cannibalismo (ingestione dell'encefalo della nonna). Si presenta con "demenza felice".

MALATTIA CEREBRO-VASCOLARE ISCHEMICA

E' la seconda causa di morte nel mondo occidentale e la prima di invalidità. I fattori di rischio non modificabili sono l'età, il sesso maschile, la razza. La CADASIL è una patologia autosomica dominante del gene NOTCH (cromosoma 19) con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia. I fattori di rischio modificabili comprendono ipertensione arteriosa (fattore di rischio più importante dopo l'età); diabete; iperlipemia; fumo di sigaretta, obesità, inerzia fisica, iperomocisteinemia, uso di contraccettivi orali; terapia ormonale sostitutiva post-menopausale, iperfibrinogenemia, piastrinosi, policitemia, aumento della PCR. Il circolo arterioso cerebrale deriva dal tronco basilare che origina dalla succlavia e dà le arterie cerebrali posteriori e dalla carotide interna che dà le arterie cerebrali anteriore e media. Il poligono di Willis mette in comunicazione i circoli carotidei interni ed il circolo anteriore con il posteriore. Altri circoli di compenso sono costituiti dall'oftalmica che mette in comunicazione carotide interna ed esterna di un lato e dai vasi piali (arterie cortico-meningee). L'irrorazione della porzione posteriore e della parte intramediale del lobo temporale è garantita dalla cerebrale posteriore; i 2/3 della porzione laterale dell'encefalo sono irrorati dalla cerebrale media; la cerebrale anteriore irrorava prevalentemente porzioni mediale e frontale degli emisferi. I circoli collaterali consentono una buona perfusione e la loro efficienza e il tempo di intervento riducono i danni del trombo di stagnazione (trombo che si estende fino alla sede dell'occlusione qualora non venga attivato un circolo di compenso). Anche in caso di blocco delle carotidi, il tronco basilare può vicariare e viceversa. Un'ostruzione embolica completa può essere accompagnata a circolo collaterale normofunzionante. Le aree maggiormente colpite sono le aree irrorate da due arterie. Il circolo cerebrale vive in condizioni di privilegio in quanto nonostante l'encefalo costituisca in termini di peso solo il 2 % del peso corporeo, esso riceve il 15 % del flusso di sangue per minuto (50 ml per 100 g di tessuto cerebrale), estrae il 20 % dell'ossigeno estratto dalle cellule del corpo pur contenendo una massa di sangue pari all'1,2 % della massa ematica totale. Ciò significa che la velocità di flusso è notevole in funzione della bassa resistenza dei lipidi e del galleggiamento in liquor. Normalmente esiste un meccanismo fisiologico di autoregolazione pressoria per valori di flusso tra 50 e 150 ml. Nel cervello in attività si può registrare alla PET un flusso di 75-100 ml di sangue/100 g di tessuto. Ciò spiega la difficoltà di memorizzazione, di eloquio, di regolazione della pressione nell'anziano in quanto il flusso cerebrale si riduce drasticamente a partire dall'età di 70 anni. Lo stroke è essenzialmente un deficit neurologico focale conseguente ad alterazione del flusso ematico cerebrale. La prognosi quoad valetudinem è definibile sono ore o giorni dopo l'evento. Il TIA è un attacco ischemico transitorio che recede nell'arco di un'ora senza segni di infarto né precoci né tardivi. Il RIND (reversible ischemic neurological disease) dura meno di 3 giorni e non si accompagna ad esiti; lo stroke minore dura più di 3 giorni e si accompagna ad esiti minimi in TC a 3 settimane; l'ictus completato lascia esiti ed è grave sin dall'inizio; l'ictus progressivo presenta ingravescenza dei sintomi e dei reliquati e la sua prognosi dipende dalla tempestività dell'intervento. Le maggiori cause di ictus sono l'aterosclerosi dei vasi maggiori (carotide, succlavia, vertebrale), la lipoalinosi dei piccoli vasi, la cardioembolia, le patologie ematologiche (diatesi emorragica), gli altri casi sono criptogenetici ma alcuni derivano da patologia mitocondriale. I fenomeni aterosclerotici sono più frequenti a livello delle biforcazioni (sifone carotideo in primis). L'infarto massivo è caratterizzato dalla necrosi dell'epicentro con intorno area di penombra. Nell'epicentro il flusso scende al di sotto dei 12 ml; nella zona di penombra è compreso tra 12 e 22 ml. Intorno all'epicentro vi è edema citotossico che aggrava l'ischemia con fuoriuscita di acqua dalle cellule accompagnata alla fuoriuscita di sodio, cloro, calcio. Si ha aumento della pressione focale. Questo edema non può essere trattato con steroidi che aggravano pressione e glicemia ma con agenti iperosmolari quali glicerolo o mannitolo. L'intervento deve essere necessario in circa 3 ore anche se il tempo di intervento dipende dall'entità della riduzione del flusso. Iperglicemia e ipertermia aggravano la prognosi. In caso di sospetto ictus dobbiamo fare una veloce valutazione generale e neurologica poi la TC che può scongiurare un tumore, un ematoma subdurale. Anche l'aura emicranica, la malattia di Menière, una crisi epilettica da difetto di funzione possono simulare un ictus: l'unico ausilio diagnostico è l'anamnesi. Le malformazioni arterovenose vanno ricercate con la TC con mezzo di contrasto. La presenza di ipodensità depone per la trombosi. L'intervento deve essere condotto entro 3 ore perché dopo cominciano i danni alla barriera ematoencefalica. La trombosi viene effettuata con rt-PA (0,9 mg per kg di peso corporeo fino a un massimo di 90 mg endovenoso o meglio endoarterioso con il 10 % in bolo, il restante in infusione lenta di 60 minuti). I criteri di inclusione comprendono maggiore età, deficit non troppo gravi, non troppo lievi. Un TIA in genere viene trattato con endoarteriectomia. Le conseguenze della riperfusione possono essere un infarto rosso (stravaso ematico non ictus). Per questo non vengono trattati con la trombosi i pazienti che hanno avuto aneurismi, interventi maggiori, emorragie, epilettici, infartuati, iperglicemici (>400 mg/dl), ipoglicemici (<50mg/dl). Alternative sono la terapia anticoagulante (warfarin con INR 2-3), e la terapia antiaggregante il cui protocollo diagnostico predilige acido acetilsalicilico e dipiridamolo e non ticlopidina o clopidogrel. L'eparina è usata per prevenire la formazioni di trombosi venose profonde da decubito. Le statine riducono l'infiammazione. Il topiramato è un antiepilettico utile per ridurre il consumo di ATP.

MALATTIE IMMUNOMEDIATE

La sclerosi multipla è caratterizzata da placche di demielinizzazione. E' caratterizzata da multi spazialità e multitemporalità. E' una malattia a patogenesi autoimmunitaria, infiammatoria, con degenerazione assonale. Esordisce in età giovanile (20-30 anni). In Italia vengono colpiti ogni anno 1500-4000 persone. Alla base della malattia vi sono particolari assetti di alleli di istocompatibilità di classe II cui si aggiungerebbero fattori ambientali quali un virus o la luce solare che provocherebbero autoimmunizzazione dei linfociti T contro antigeni self espressi dalla mielina (proteina basica maggiore della mielina), dagli oligodendrociti o dagli assoni. E' stato visto come il tasso di positività di EBV nel siero di persone affette fosse notevolmente elevato e come l'incidenza di malattia regredisca nelle persone che vivono più vicine all'Equatore e sono quivi cresciute fino alla pubertà. Il danno della malattia sarà irreversibile se sono colpiti gli oligodendrociti o la membrana assonale mentre sarà reversibile una volta risolta l'infiammazione, se interessa la proteina basica maggiore della mielina. I distretti colpiti sono: regione periventricolare, midollo spinale, tronco encefalico, cervelletto, nervo ottico che è un'espansione del sistema nervoso centrale ed in quanto tale è rivestito di oligodendrociti (le uniche cellule della glia attaccabili in corso di un attacco di sclerosi multipla). La malattia può esordire di conseguenza con segni piramidali, cerebellari o troncoencefalici, con nevrite ottica retrobulbare, con disturbi sensitivi, con disturbi sfinterici, con nevralgia trigeminale o impotenza nel maschio. Alcuni segni possono essere definiti patognomici come la nevralgia del trigemino che non è quasi mai idiopatica nel giovane o come il nistagmo dissociato ovvero da paralisi delle vie internucleari che è difficilmente osservabile in altre condizioni (l'occhio abdotto si muove, l'occhio addotto fissa). Il decorso della patologia può essere recidivante completamente remittente (o sclerosi multipla benigna), recidivante incompletamente remittente, primariamente progressivo, secondariamente progressivo. La diagnosi è essenzialmente clinica confermata da RMN che dimostra iperintensità in T2 e FLAIR accompagnata o meno da ipointensità in T1 (segno prognostico sfavorevole). L'indice di Link analizza la quantità di albumine e IgG nel siero e nel liquor ovvero dimostra l'eventuale sintesi endorachidea di IgG. E' positivo solo nell'80 % dei casi di sclerosi multipla. Le bande oligoclonali all'esame del liquor in numero di 2 o più sono di grande aiuto nella diagnosi. Talora è dimostrabile iperprotidorrachia, pleiocitosi (massimo 30 cellule con 7 linfociti/ μ l). La terapia deve essere psicologica (rassicurazione del paziente che non sempre è affetto da una malattia inesorabile). Per gli attacchi si usa metilprednisolone (che dà pochi effetti cushingoidi) a 2 g in vena per 5 giorni. Per la prevenzione IFN- β , azatioprina (che si combinano in quanto hanno differenti bersagli), copaxone, natalizumanb (sospetto provocatore di leucoencefalite multifocale progressiva). Per le forme a decorso secondariamente progressivo si usano ciclofosfamide, ciclosporina, mitoxantrone. Altri farmaci utili possono essere Baclofen o tossina botulinica per la spasticità; sildenafil per l'impotenza; modafinil per l'affaticamento; anitriptilina, carbamazepina e gabapentina per il dolore neuropatico; SSRI per la depressione. La poliradicolonevrite di Guillain-Barré è una malattia disimmune del nervo periferico (con invasione linfocitaria e fagocitosi macrofagica) post-infettiva. Si presenta con areflessia, ipotonia, deficit sensitivi e autonomici molto modesti, paralisi ascendente. La diagnosi viene posta anche in presenza di dissociazione albuminocitologica all'esame liquorale. La demielinizzazione è evidente all'elettroencefalografia. Il laboratorio può documentare anticorpi anti-nervo specifici. La terapia è impostata sulle immunoglobuline endovena che hanno rimpiazzato plasmaferesi e metilprednisolone. La variante della sindrome di Miller-Fisher si presenta con oftalmoplegia, atassia, areflessia, risparmio della forza degli arti, positiva anticorpale anti-GQ1b. La terapia è identica a quella usata nella poliradicolonevrite di Guillain-Barré. La poliradicolonevrite cronica si associa a malattia linfoproliferativa. La nevrite motoria multipla è confondibile con la SLA ma si accompagna a positività anti-GM1, assenza del segno di Babinski. La miastenia gravis è invece una malattia della giunzione che è dovuta ad anticorpi contro il recettore dell'acetilcolina o contro la proteina MUSK. Un 5 % dei casi non trovano definito l'autoanticorpo (probabilmente è un autoanticorpo contro un antigene oncomuscolare). La miastenia gravis si manifesta con debolezza che migliora con il riposo. E' trasmissibile nella forma "transitoria" anche al neonato mediante la placenta. Si accompagna a timoma o a iperplasia linfoide timica. L'endocitosi mediata dall'autoanticorpo distrugge i recettori della giunzione per cui la malattia col passare del tempo si trasforma in miotonia miastenica con stanchezza a riposo. Ciò spiega anche la relativa insignificanza del titolo anticorpale nelle forme tardive. I muscoli interessati procedono in senso cranio-caudale e solo raramente vengono interessati i muscoli respiratori. I riflessi sono conservati, non esistono disturbi sensitivi. Il test al Tensilon con anticolinesterasici migliora l'apertura palpebrale e l'ampiezza dei potenziali muscolari. La terapia è costituita da anticolinesterasici (piridostigmina e neostigmina) con azatioprina e prednisone. La polimiosite è una immunopatia cellulo-mediata con linfociti CD8, la dermatomiosite è un'immunopatia anticorpo-mediata. La miopatia interessa muscoli bulbari e prossimali degli arti. Necessaria è la biopsia per discriminare le condizioni. La dermatomiosite coinvolge anche il derma e si presenta con eritema violaceo. L'elevazione del CPK è tipica della polimiosite. La terapia è impostata su immunosoppressori e corticosteroidi.

ENCEFALO-NEURO-MIOPATIE TOSSICHE E DISMETABOLICHE

Le encefalopatie tossiche comprendono quella epatica, renale ed ipercapnica. Le dismetaboliche comprendono quelle da alterato metabolismo glicidico, da alterato equilibrio idro-elettrolitico, da ipossiemia. Le carenziali sono dovute a deficit di vitamina B1, B6, B12 ed E. Causano disturbi del comportamento inducendo disfunzione della sostanza reticolare ascendente attivando alterando la vigilanza e della corteccia cerebrale alterando quindi i contenuti di coscienza. Causano disturbi del sistema nervoso sia in senso inibitorio sia in senso eccitatorio. Le disfunzioni sono quasi sempre reversibili potendo recidivare e rimettere con fattori precipitanti. Esiste un fattore soglia che varia con le ricadute di encefalopatia. In presenza di alterazioni del ritmo sonno-veglia, disturbi del comportamento, deficit cognitivi specie disturbi dell'attenzione selettiva e della capacità di processare le informazioni, disturbi della coscienza (delirio e coma) è lecito sospettarle. I riflessi fotomotore ed oculo-vestibolare sono conservati anche in corso di coma eccetto che per compromissione ipossica grave. L'esame neurologico è quindi indicativo ma non caratteristico le osservazioni più frequenti riguardano disturbi del tono muscolare, prostrazione, cefalea, asterixis, flapping tremor, crampi, mioclonie. La reazione pupillare alla luce serve per indagare l'integrità di mesencefalo e nucleo del III nervo cranico (oculomotore comune). I movimenti oculari volontari e riflessi indagano l'integrità del ponte; le risposte faringea e respiratoria riguardano la funzionalità del bulbo mentre i movimenti degli occhi orizzontali sono consentiti dall'integrità del fascicolo longitudinale mediale che connette i nuclei del III e del VI nervo cranico. La rotazione del capo (riflesso oculo-cefalico) e la stimolazione con calore del labirinto (riflesso oculo-vestibolare) evocano movimenti in direzione opposta rispetto alla lesione. L'epilessia è un sintomo frequentemente presente sottoforma di crisi generalizzate soprattutto in intossicazioni da acqua, ipossiemia, ipoglicemia, uremia, mentre le crisi sono in genere di epilessia parziale continua in corso di iperglicemia e sono invece sottoforma di mioclonie multifocali in corso di danno ipossico e uremia. Le alterazioni dell'EEG si osservano regolarmente e permettono di differenziare le encefalopatie tossiche e dismetaboliche da quadri psicotici. In particolare si osserva rallentamento del ritmo alpha, teta e delta di basso voltaggio, inattivazione elettrica. Sono una misura semiquantitativa del danno. I gruppi di onde delta lente generalizzate si osservano specie in regione frontale ed hanno aspetto trifasico. Altri test diagnostici riguardano la neuropsicologia per la definizione dei deficit di attenzione, di concentrazione e di percezione visuo-spaziale. I potenziali evocati visivi e uditivi sono alterati. L'imaging consente di differenziare quadri analoghi quali le emorragie del cirrotico, l'edema dell'iponatriemico, la mielinolisi centrale del ponte. Molti tossici voluttuari o meno possono provocare danno. In particolare metalli pesanti (piombo, mercurio, tallio, manganese), composti organici (alcoli, idrocarburi), monossido di carbonio, alcool etilico, cocaina e numerosi medicinali (acido valproico, anticolinesterasici, anticolinergici, antidepressivi, baclofen, barbiturici, benzodiazepine, carbamazepina, L-DOPA, neurolettici, fenitoina, morfina, amfetamina, corticosteroidi, betabloccanti, digossina, teofillina, cimetidina, betalattamine, isoniazide, tetracicline, metotrexate, litio, alluminio). L'encefalopatia epatica è la causa maggiore di morbilità e mortalità nei malati di fegato. Riconosce i meccanismi dell'insufficienza epatocitaria e dell'anastomosi vena porta-vena cava, isolate o combinate insieme. Farmaci ma anche iperazotemia, riduzione di K sono eventi precipitanti la sintomatologia. Il laboratorio documenta ipertransaminasemia, iperbilirubinemia, allungamento del tempo di protrombina. La RMN documenta iperintensità in T1 del pallido. Anche nel cirrotico sono molto importanti i test neuropsicologici: si ha riduzione dell'attenzione soprattutto selettiva, della percezione visuo-spaziale. Il flusso ematico cerebrale è ridotto nel giro del cingolo con riduzione dell'attenzione mentre risulta aumentato nella corteccia visiva associativa nei casi con minimi segni di compromissione invece nelle forme più grave è globalmente ridotto. Gli astrociti vanno in ipertrofia ed iperplasia; aumentano i prodotti solforati del metabolismo della metionina, il pH, la concentrazione di azoto tossico e il GABA. L'evidenza di patologia astrocitaria, secondaria all'aumento di ammoniemia conduce a ipertrofia e iperplasia degli astrociti. Il trattamento consiste nel curare e nell'evitare fattori precipitanti, nella pulizia del colon con lattulosio e neomicina solfato, nella somministrazione di aminoacidi quali valina, leucina ed isoleucina, nell'introdurre una dieta povera di proteine (40 g di proteine animali e dai 40 agli 80 g di proteine vegetali). Nelle insufficienze epatiche è sempre utile togliere le benzodiazepine facendo una terapia per ridurre l'ammoniemia. Può complicarsi in mielopatia epatica ed in degenerazione epato-cerebrale non wilsoniana. L'alcol può avere effetti benefici nella prevenzione dell'infarto del miocardio, della cirrosi biliare, del morbo di Alzheimer. L'alcolismo è definito come abuso o dipendenza da alcool che riduca l'aspettativa di vita di 10 anni con danni irreversibili a fegato e pancreas. L'etanolo ha effetti nutrizionali (100 Kcal), ha azione depletiva nei confronti di vitamine B1, B6, B3, A. Dal suo metabolismo, in particolare non-MEOS derivano acidi grassi. Gli effetti sul sistema nervoso comprendono black-out mnesici, neuropatie periferiche e miopatie, sindromi di Wernicke e Korsakoff, degenerazione cerebellare, demenza alcolica, psicosi alcolica, sindrome da astinenza e delirium tremens fino alla morte per livelli pari a 400 mg/dl. L'intossicazione alcolica acuta va curata con neurolettici. In sindrome da astinenza si aggiungono antiepilettici e vitamine del complesso B.

EVENTI CRITICI ED EMERGENZE

Non tutti gli eventi critici sono emergenze. L'epilessia è una sindrome se associata a segni neurologici ma può essere una malattia o un fenomeno isolato. Alla base della diagnosi di epilessia vi è il concetto di ricorrenza oltre al concetto di soglia di eccitabilità dei neuroni (normalmente -50 mV). Nell'epilettico, anche nella fase intercritica, si hanno i PDS che possono essere seguiti o meno da una crisi. Normalmente l'attività elettrica cerebrale non è sincronizzata diversamente da quanto avviene nell'epilessia. Le crisi possono essere cloniche (contrattura), toniche (irrigidimento), tonico-cloniche. Un'epilessia parziale può essere semplice o complessa e la differenza la fa il disturbo della memorizzazione. Le epilessie non diagnosticate clinicamente non vengono considerate tali. L'epilessia può essere riconducibile a malattia genetica, convulsioni febbrili nell'infanzia, al fenomeno del mirror focus, al kindling, alla sclerosi mesiale (indotta da acido kainico o pilocarpina). I farmaci impiegati nella terapia servono a prevenire l'attacco nell'epilettico. Talvolta dosiamo le concentrazioni plasmatiche del farmaco per stabilire se il farmaco è inefficace o deve essere incrementato. Il razionale dei farmaci impiegati nella cura dell'epilessia risiede nel fenomeno del blocco dei canali del sodio, nel blocco dei canali del calcio (soprattutto del talamo), nel potenziamento dell'inibizione GABAergica. Esiste un farmaco, il valproato che ha il triplice effetto suddetto ovvero blocca anche la GABA transaminasi potenziando gli effetti del GABA. Parimenti le benzodiazepine sono agonisti recettoriali del GABA. Per cui i farmaci che agiscono sui canali del sodio sono essenzialmente lamotrigina, carbamazepina, fenitoina, topiramato. I farmaci che agiscono sui canali del calcio sono valproato e etosuccimide. I farmaci che agiscono sul potenziamento della trasmissione GABAergica sono vigabatrin (Sabril) e tiagabina che inibisce il reuptake del GABA. Il fenobarbital (a 10 mg/kg) è preferito, come il diazepam, nello stato di male epilettico. I barbiturici servono per indurre anestesia generale in questa stessa situazione; il clonazepam è antimioclonico; l'etosuccimide è usato nei casi di piccolo male. L'epilessia entra in diagnosi differenziale con la sincope che in genere è neuromediata ovvero caratterizzata da indicatori di disautonomia quali ipotensione ortostatica in primis. L'HUTT test (head up tilt test) e il riscontro di ipotensione e bradicardia invece dell'aumento di pressione (soprattutto diastolica) del soggetto normale confermano la diagnosi di disautonomia. L'etilefrina è un farmaco utile come simpatico-mimetico in questi casi. Il drop attack è una caduta al suolo senza perdita di conoscenza dovuto a irritazione del simpatico cervicale frequente nell'anziano affetto da spondiloartrosi cervicale. La compromissione è una vasocostrizione localizzata all'arterie del tronco encefalico (si ha compromissione della sostanza reticolare discendente con caduta a terra e non perdita di coscienza come avverrebbe nell'interessamento della sostanza reticolare ascendente). L'emicrania può essere comune, classica, basilare, da carotodinia, "sine dolore". L'emicrania comune interessa deficit neurologici focali (afasia) ed è senza aura. L'emicrania classica presenta aura. La basilare è tipica delle giovani donne e dei bambini; il dolore è occipito-nucale talvolta preceduto da parestesie di lingua e labbra o scotomi scintillanti. L'emicrania migliora col sonno e i fattori predisponenti (profumi, fame, mancanza di sonno, mestruazioni) dovrebbero essere attentamente monitorizzati o prevenuti. La terapia degli attacchi severi prevede triptani (agonisti serotoninergici). Per la prevenzione vengono impiegati calcio-antagonisti (flunarizina a 10 mg/die) ma anche antidepressivi triciclici ed antiepilettici. La cefalea a grappolo si presenta con attacchi che si ripetono distanziati di poco tempo. E' stagionale, interessa il maschio, se periorbitaria si accompagna a lacrimazione, ptosi palpebrale, chemosi. La terapia è il carbonato di litio (analogo al potassio), il prednisone, l'ossigenoterapia. L'amnesia globale transitoria è unica nella vita (nel 90 % dei casi) è causata da un meccanismo di spreading depression in regione temporale infero-mediale ma il paziente è agitato perché è consapevole. La crisi isterica è un'emergenza psichiatrica ma con disturbi gravi (il paziente vede a cannocchiale, ha epilessia, cecità). Il delirium è uno stato confuso-agitato. I tic dolorosi interessano il trigemino (branche inferiori) e possono essere idiopatici o sintomatici (come in sclerosi multipla nel giovane). La carbamazepina è l'antiepilettico di prima scelta insieme al pregabalin nelle forme idiopatiche. Utili diatermocoagulazione (distrugge solo le fibre del dolore), alcolizzazione del ganglio di Gasser, decompressione microvascolare della radice. Tra le emergenze rientrano le cefalee gravative, pulsanti e trafittive che possono indicare ipertensione endocranica, emorragie subaracnoidee, tumori. Altri sono l'amaurosi completa da TIA, l'amnesia acuta, le sindromi dolorose gravi, i deficit neurologici focali, il primo episodio di epilessia, una malattia infiammatoria dei nervi periferici che può portare a blocco respiratorio, le contratture muscolari persistenti, la sonnolenza da encefaliti virali ma gli eventi principalmente responsabili di emergenze neurologiche sono gli ictus, le emorragie subaracnoidee, l'ipertermia maligna, le paralisi diskaliemiche con conseguenze cardiache. Gli ictus emorragici sono più mortali. La terapia deve essere impostata su un antifibrinolitico se c'è anomalia della coagulazione ma la pressione deve essere portata a valori bassi diversamente da quanto accade nell'ischemia. La nimodipina previene il vasospasmo. La TC e la rachicentesi possono svelare un'emorragia. La TC è utile nella diagnosi di ipertensione endocranica ma la puntura lombare non deve essere condotta in sospetto di meningite. La terapia consiste in desametasone con o meno la chirurgia, aspirazione ed escissione in caso di ascessi, derivazione in caso di idrocefalo.