

**Meccanismi eziopatogenetici  
delle malattie del Sistema  
Nervoso**

**Prof. Roberto Cotrufo  
2009**

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

R.Cotrufo,2009

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

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

R.Cotrufo, 2009

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

### **Epidemiologia negli USA**

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

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

Tumori cerebrali 2° causa di morte per patologia intracranica dopo gli ictus

Nei bambini i tumori cerebrali primitivi sono i più comuni tra tutti i tumori solidi e sono il 22% di tutte le neoplasie dell'infanzia, secondi solo alla leucemia

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

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

## **Alterazioni della circolazione liquorale e sindrome da IEC**

### **Meccanismi**

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

## **Infezioni non virali del SN**

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

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

1. Tetano
2. Difterite
3. Botulismo

## **Malattie infettive non virali dei muscoli**

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

## **Infezioni virali del Sistema Nervoso**

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

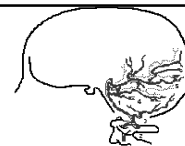
### **Infezioni virali sub-acute e croniche che simulano una malattia degenerativa**

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

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

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

## Malattie cerebro-vascolari



Rappresentano circa il 50% delle patologie del SN

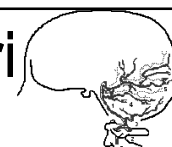
Sono tra le prime 3 cause di morte con le cardiopatie ed il cancro

Sono la 1° causa di invalidità permanente

4/5 degli ictus sono ischemici

1/5 sono emorragici (intraparenchimali o subaracnoidei)

## Malattie cerebro-vascolari



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

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

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

## **Traumi cranio-cerebrali e spinali**

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

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

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

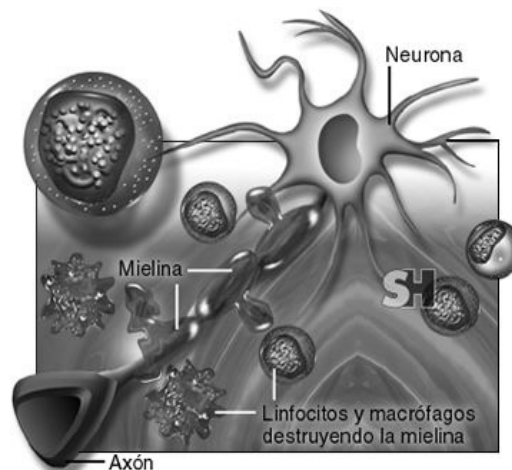
## **Ematoma intracranico traumatico**



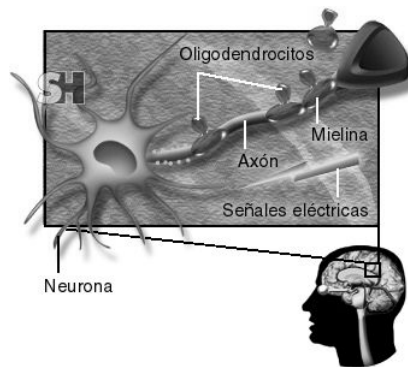
## Malattie immuno-mediate del SNC, del SNP e del muscolo scheletrico

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

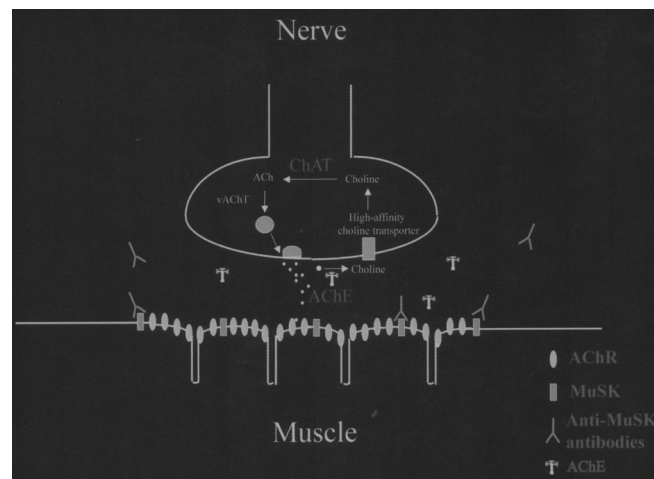
## Demielinizzazione immuno-mediate



## Blocco di conduzione del potenziale di azione da demielinizzazione



## Placca neuromuscolare in caso di Miastenia Gravis



## **Malattie genetiche del Sistema Nervoso**

### **DNA nucleare e mitocondriale**

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

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

## **Malattie genetiche del Sistema Nervoso**

### **DNA nucleare e mitocondriale**

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

## **Malattie genetiche del Sistema Nervoso**

### **DNA nucleare e mitocondriale**

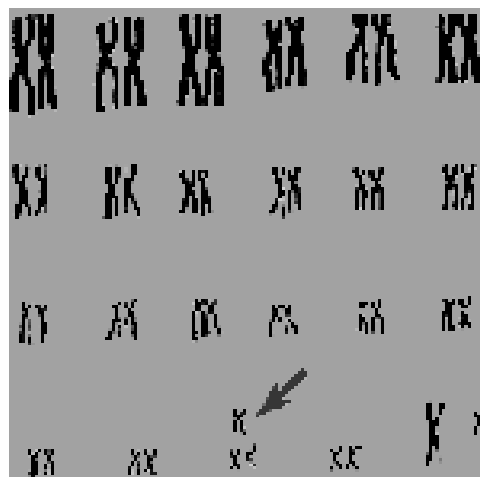
Il SN è colpito da malattie genetiche più di qualsiasi altro apparato per la gran quantità di geni coinvolti nel suo sviluppo (circa 1/3 di tutti i geni del genoma umano).

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

Vanno distinte le malattie genetiche in senso stretto da quelle in cui si eredita la predisposizione ad ammalarsi (patologie multi-fattoriali).

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

## **Sindrome di Down**



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

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

## **Malattie dello sviluppo del sistema nervoso**

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

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

### **Il problema delle malattie “degenerative” sporadiche**

#### **Capitolo delle affezioni ad eziopatogenesi sconosciuta**

Atrofia e degenerazione sono processi uguali o diversi?

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

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

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

#### **Caratteristiche cliniche generali**

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

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