

**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

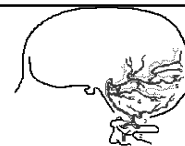
Infezioni virali sub-acute e croniche che simulano una malattia degenerativa

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

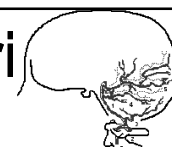
Sono tra le prime 3 cause di morte con le cardiopatie ed il cancro

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.

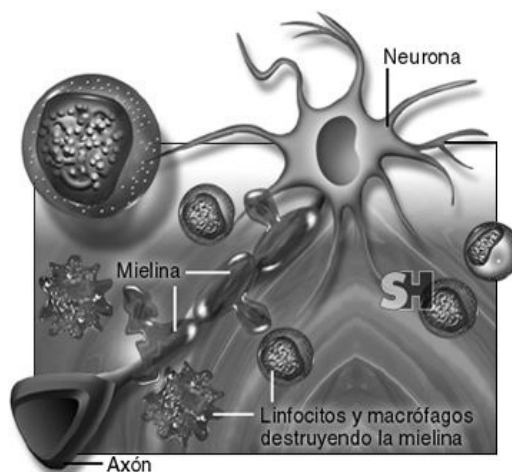
Ematoma intracranico traumatico



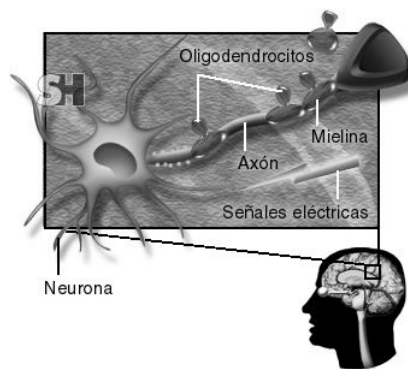
Malattie immuno-mediate del SNC, del SNP e del muscolo scheletrico

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

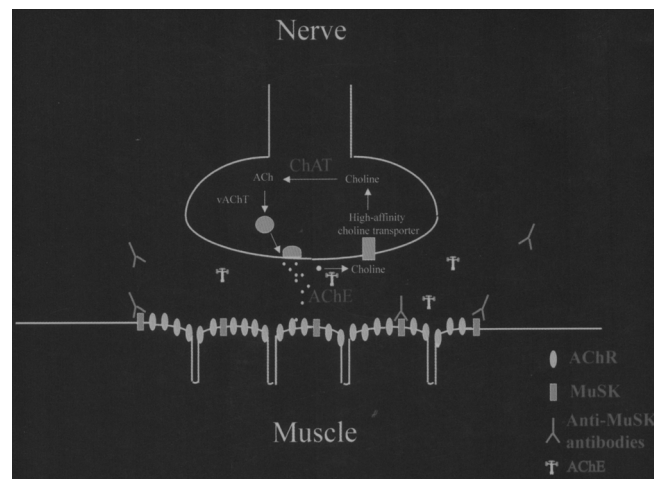
Demielinizzazione immuno-mediate



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

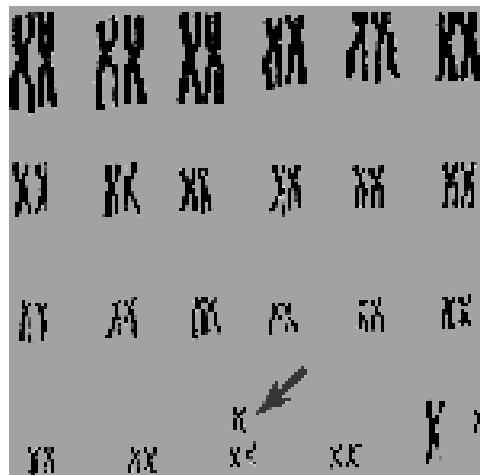
Il SN è colpito da malattie genetiche più di qualsiasi altro apparato per la gran quantità di geni coinvolti nel suo sviluppo (circa 1/3 di tutti i geni del genoma umano).

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?**