

NEUROLOGIA E NEUROCHIRURGIA

Avviso: il presente materiale è prodotto sulla base delle dispense degli studenti, per cui non si può considerare niente di più che un ausilio parziale allo studio, in nessun caso sostitutivo delle lezioni e del libro di testo.

Si invita a segnalare errori e inesattezze ai riferimenti email sopra citati.

Hackmed non è in nessun caso responsabile delle conseguenze di qualsiasi utilizzo venga fatto del presente file da parte di chiunque.

*Quest'opera è stata rilasciata sotto la licenza Creative Commons
Attribuzione Non commerciale Non opere derivate 2.5 Italia. Per
leggere una copia della licenza visita il sito web*

*<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/it/> spedisci una
lettera a Creative Commons, 171 Second Street, Suite 300, San
Francisco, California, 94105, USA.*

| | |
|--|------------|
| CAP 1 SEMEIOTICA NEUROLOGICA..... | 6 |
| 1.1 <i>Le vie di moto e della sensibilità.....</i> | 6 |
| 1.2 <i>Esame della funzione motoria.....</i> | 9 |
| <i>Esame muscolare intrinseco.....</i> | 11 |
| <i>Esame globale della forza muscolare.....</i> | 12 |
| <i>Alterazioni dell'iniziativa motrice.....</i> | 14 |
| 1.3 <i>Esame della funzione sensitiva.....</i> | 18 |
| CAP 2 MALATTIE VASCOLARI CEREBRALI..... | 23 |
| 2.1 <i>Anatomia e fisiologia del circolo cerebrale.....</i> | 23 |
| 2.2 <i>Ictus (Stroke).....</i> | 27 |
| 2.3 <i>TIA.....</i> | 32 |
| 2.4 <i>Emorragia cerebrale.....</i> | 33 |
| 2.5 <i>Emorragia subaracnoidea.....</i> | 34 |
| 2.6 <i>Encefalopatia Ipertensiva.....</i> | 35 |
| 2.7 <i>Trombosi venosa cerebrale.....</i> | 36 |
| 2.8 <i>Amnesia globale transitoria.....</i> | 36 |
| 2.9 <i>Malattie vascolari del midollo.....</i> | 37 |
| CAP 3 LE DEMENZE: ASPETTI GENERALI..... | 41 |
| 3.1 <i>Epidemiologia e costo sociale.....</i> | 41 |
| 3.2 <i>Quadro clinico generale.....</i> | 44 |
| 3.3 <i>Protocollo diagnostico.....</i> | 46 |
| 3.4 <i>Approccio terapeutico e gestionale.....</i> | 49 |
| 3.5 <i>Strutture per la gestione del paziente demente.....</i> | 52 |
| CAP 4 LE DEMENZE: PARTE SPECIALE..... | 54 |
| 4.1 <i>La Malattia di Alzheimer.....</i> | 54 |
| 4.2 <i>Malattia di Pick.....</i> | 56 |
| 4.3 <i>Malattia a corpi di Lewy diffusi.....</i> | 56 |
| 4.4 <i>Demenza frontale primaria.....</i> | 56 |
| 4.5 <i>Demenze di natura vascolare.....</i> | 57 |
| 4.6 <i>Demenze da Prioni.....</i> | 58 |
| 4.7 <i>Altre forme di demenza.....</i> | 59 |
| CAP 5 MALATTIE DEL SISTEMA EXTRAPIRAMIDALE..... | 61 |
| 5.1 <i>Il sistema motorio, visione d'insieme (neuroanatomia funzionale).....</i> | 61 |
| 5.2 <i>Sindromi acinetico ipertoniche (parkinsonismi).....</i> | 65 |
| <i>Parkinson idiopatico.....</i> | 66 |
| <i>Parkinsonismi non degenerativi.....</i> | 73 |
| <i>Parkinsonismi da malattie degenerative.....</i> | 74 |
| <i>Malattie ereditarie e metaboliche con segni di Parkinsonismo.....</i> | 78 |
| 5.3 <i>Sindromi coreiche.....</i> | 78 |
| 5.4 <i>Distonie.....</i> | 83 |
| 5.5 <i>Il tremore.....</i> | 86 |
| CAP 6 MALATTIE PRIMITIVE DEL MOTONEURONE..... | 89 |
| 6.1 <i>Malattie sporadiche del motoneurone.....</i> | 89 |
| 6.2 <i>Malattie ereditarie del motoneurone.....</i> | 91 |
| CAP 7 MALATTIE DEMIELINIZZANTI..... | 93 |
| 7.1 <i>Sclerosi multipla.....</i> | 93 |
| 7.2 <i>Altre malattie demielinizzanti.....</i> | 99 |
| CAP 8 LE EPILESSIE..... | 100 |
| 8.1 <i>Classificazione.....</i> | 100 |
| <i>Tipi di crisi.....</i> | 100 |
| <i>Epilessie propriamente dette.....</i> | 102 |
| <i>Stati di male epilettico.....</i> | 103 |
| 8.2 <i>Eziologia.....</i> | 104 |
| 8.3 <i>Patogenesi.....</i> | 105 |
| 8.4 <i>Diagnosi.....</i> | 106 |
| 8.5 <i>Terapia.....</i> | 107 |
| CAP 9 LE SINCOPI..... | 112 |
| 9.1 <i>Eziologia.....</i> | 112 |
| 9.2 <i>Clinica.....</i> | 112 |
| 9.3 <i>Diagnosi.....</i> | 114 |
| 9.4 <i>Terapia.....</i> | 114 |

| | | |
|---------------|---|------------|
| CAP 10 | DISTURBI DEL SONNO..... | 115 |
| 10.1 | <i>Studio del sonno.....</i> | 115 |
| 10.2 | <i>Meccanismi del sonno.....</i> | 115 |
| 10.3 | <i>Patologia del sonno.....</i> | 116 |
| CAP 11 | CEFALEE E NEVRAGLIE DEL CRANIO E DELLA FACCIA..... | 121 |
| 11.1 | <i>Cefalee primitive.....</i> | 121 |
| | <i>Emicrania.....</i> | 121 |
| | <i>Cefalea tensiva.....</i> | 125 |
| | <i>Cefalea a grappolo.....</i> | 126 |
| 11.2 | <i>Cefalee secondarie.....</i> | 129 |
| 11.3 | <i>Nevralgie.....</i> | 131 |
| CAP 12 | EREDOATASSIE..... | 134 |
| 12.1 | <i>Atassie cerebellari congenite.....</i> | 134 |
| 12.2 | <i>atassie associate a difetti metabolici.....</i> | 134 |
| 12.3 | <i>Atassie progressive ad eziologia ignota.....</i> | 135 |
| CAP 13 | MALATTIE TOSSICHE, CARENZIALI E DA AGENTI FISICI..... | 138 |
| 13.1 | <i>Intossicazioni.....</i> | 138 |
| 13.2 | <i>Malattie carenziali.....</i> | 144 |
| CAP 14 | PATOLOGIA DEI NERVI SPINALI..... | 146 |
| 14.1 | <i>Patologia generale.....</i> | 146 |
| 14.2 | <i>Classificazione e sintomatologia generale.....</i> | 148 |
| 14.3 | <i>Neuropatie focali.....</i> | 150 |
| | <i>Radici nervose.....</i> | 150 |
| | <i>Plesso brachiale (C5-D1).....</i> | 151 |
| | <i>Plesso lombare (L1-L4) e Sacrale (L5-S5).....</i> | 153 |
| | <i>Lesioni di singoli nervi (arto superiore).....</i> | 154 |
| | <i>Lesioni dei singoli nervi (arto inferiore).....</i> | 157 |
| 14.4 | <i>Neuropatie Generalizzate (polineuropatie e multineuropatie).....</i> | 158 |
| | <i>Neuropatie genetiche degenerative.....</i> | 159 |
| | <i>Neuropatie genetiche metaboliche.....</i> | 161 |
| | <i>Neuropatie associate a Diabete.....</i> | 162 |
| | <i>neuropatie da altre sindromi metaboliche.....</i> | 164 |
| | <i>neuropatie carenziali, endocrine, tossiche, infettive.....</i> | 167 |
| 14.5 | <i>Neuropatie demielinizzanti infiammatorie.....</i> | 169 |
| CAP 15 | PATOLOGIA DEI NERVI CRANICI..... | 172 |
| 15.1 | <i>Nervo olfattorio.....</i> | 172 |
| 15.2 | <i>Nervo ottico.....</i> | 172 |
| 15.3 | <i>Nervi oculomotori (III, IV, VI).....</i> | 176 |
| 15.4 | <i>Nervo Trigemino (V).....</i> | 183 |
| 15.5 | <i>Nervo faciale (VII).....</i> | 188 |
| 15.6 | <i>Nervo Acustico (VIII).....</i> | 192 |
| 15.7 | <i>Nervo glosso-faringeo (IX).....</i> | 197 |
| 15.8 | <i>Nervo Vago (X).....</i> | 199 |
| 15.9 | <i>Nervo accessorio spinale (XI).....</i> | 200 |
| 15.10 | <i>Nervo ipoglosso (XII).....</i> | 200 |
| 15.11 | <i>Sindromi che danno lesioni combinate di nervi cranici.....</i> | 201 |
| CAP 16 | FUNZIONI NERVOSE SUPERIORI..... | 202 |
| 16.1 | <i>Alterazioni del linguaggio.....</i> | 202 |
| 16.2 | <i>Aprassia.....</i> | 207 |
| 16.3 | <i>Agnosia.....</i> | 209 |
| 16.4 | <i>Disturbi dello schema corporeo.....</i> | 211 |
| 16.5 | <i>Funzioni intellettive.....</i> | 212 |
| CAP 17 | SINDROMI NEUROVEGETATIVE..... | 213 |
| 17.1 | <i>Organizzazione del SNA.....</i> | 213 |
| 17.2 | <i>Sindromi neurovegetative.....</i> | 214 |
| CAP 18 | DIAGNOSTICA STRUMENTALE IN NEUROLOGIA..... | 219 |
| 18.1 | <i>Elettroencefalografia.....</i> | 219 |
| 18.2 | <i>Elettromiografia.....</i> | 221 |
| 18.3 | <i>Elettroencefalografia.....</i> | 223 |
| 18.4 | <i>Potenziali evocati.....</i> | 225 |
| CAP 19 | SINDROMI NEUROLOGICHE REGIONALI..... | 228 |

| | |
|---|------------|
| 19.1 Sindromi midollari..... | 228 |
| 19.2 Sindromi del tronco encefalico (sindromi alterne)..... | 232 |
| 19.3 Sindrome cerebellare..... | 235 |
| 19.4 Sindromi cerebrali corticali..... | 238 |
| CAP 20 MALATTIE INFIAMMATORIE DEL SNC..... | 247 |
| 20.2 Meningiti in rapporto alla loro etiologia..... | 248 |
| 20.3 Encefaliti..... | 249 |
| 20.4 Mieliti e mielopatie..... | 257 |
| 20.5 Neurosifilide..... | 258 |
| 20.6 Malattia di Lyme e AIDS..... | 260 |
| CAP 21 TRAUMI NEUROLOGICI..... | 263 |
| 21.1 Traumi cranici..... | 263 |
| 21.2 Il coma e la sua diagnosi..... | 267 |
| 21.3 Traumi spinali..... | 271 |
| CAP 22 TUMORI DEL SNC..... | 276 |
| Classificazione..... | 276 |
| 22.1 Tumori intracranici..... | 276 |
| 22.2 Facomatosi..... | 284 |
| 22.3 Tumori midollari e vertebrali..... | 286 |
| CAP 23 MALATTIE MUSCOLARI E MIASTENIA..... | 289 |
| 23.1 Distrofie muscolari..... | 289 |
| 23.2 Miotonie..... | 292 |
| 23.3 Miopatie metaboliche..... | 295 |
| 23.4 Paralisi periodiche..... | 297 |
| 23.5 Miopatie infiammatorie..... | 299 |
| 23.6 Miopatie tossiche ed endocrine..... | 301 |
| 23.7 Miopatie congenite..... | 302 |
| 23.8 Miastenia e sindromi miasteniformi..... | 303 |
| CAP 24 IPERTENSIONE ENDOCRANICA E IDROCEFALO..... | 310 |
| 24.1 Ipertensione endocranica..... | 310 |
| 24.2 Sindrome da ipotensione endocranica..... | 313 |
| 24.3 Idrocefalo..... | 313 |
| 24.4 Diagnostica liquorale (tecniche)..... | 316 |
| CAP 25 MALATTIE CONGENITE E METABOLICHE DEL SNC..... | 317 |
| 25.1 Malattie da difetto di chiusura del tubo neurale..... | 317 |

CAP 1 SEMEOTICA NEUROLOGICA

1.1 LE VIE DI MOTO E DELLA SENSIBILITÀ

Viedimoto

Sistemi di regolazione muscolare

Una unità motoria è formata dal motoneurone spinale (o cranico) di tipo alfa, il suo prolungamento nervoso, la placca motrice e infine la fibra muscolare che dipende dalla placca motrice.

Questa è la via finale comune sulla quale tutte le strutture di controllo del movimento applicano la loro funzione (vedi cap 5.1)

In ogni muscolo sono presenti i **fusi neuromuscolari** e gli **organi tendinei del Golgi**, e a queste strutture sono affidati riflessi particolari.

I **fusi** sono una serie di fibre muscolari lisce, in parallelo a quelle striate del muscolo, racchiuse da una guaina. Ogni fibra ha una porzione centrale non contrattile, che viene avvolta da terminazioni nervose. Queste terminazioni riescono quindi a registrare il grado di stiramento a cui viene sottoposto il muscolo: la contrazione riduce la scarica del fuso, l'allungamento l'aumenta.

Le fibre efferenti dal fuso hanno diversi effetti:

- Scarica inibitoria diretta agli alfa motoneuroni del muscolo antagonista ed eccitatoria diretta agli alfa motoneuroni del muscolo agonista (inibizione reciproca)
- Con lo stesso meccanismo, il muscolo stesso offre una resistenza allo stiramento passivo (responsabile del tono muscolare)
- Se il tendine viene percosso, il fuso viene stirato e quindi si ha una contrazione muscolare dovuta a questo arco riflesso (riflessi tendinei)
- Infine, il fuso riceve delle fibre motorie gamma che ne innervano le fibre contrattili: queste scaricano assieme alle fibre alfa e il loro ruolo è quello di mantenere il fuso allo stesso livello di tensione del muscolo, di modo che questi sistemi di autoregolazione descritti prima non impediscano i movimenti volontari, ma siano attivi solo quando si vuole mantenere una determinata posizione del muscolo.

L'**organo di Golgi** è composto da una ramificazione di fibre nervose contenute all'interno dei fasci di collagene del tendine. A differenza del fuso, che è in parallelo alle fibre nervose e quindi risente dello stiramento, il Golgi è in serie, e risente della tensione muscolare.

Da questi organi partono fibre che scaricano in maniera inibitoria agli alfa motoneuroni dell'agonista, e facilitano quelli dell'antagonista. Il ruolo è quello di servomeccanismo che impedisce una eccessiva tensione del muscolo.

Infine esiste il **sistema delle cellule di Renshaw**, che ricevono un ramo collaterale dell'assone motorio dei motoneuroni alfa, e proiettano ad essi in maniera inibitoria. Questo piccolo circuito di inibizione ricorrente ha la funzione di limitare la scarica alfa quando raggiunge livelli troppo elevati.

Se un muscolo viene a perdere la sua innervazione, le fibre muscolari diventano atrofiche in circa 90 giorni; notare che nell'atrofia da "non uso", ma con innervazione intatta, la perdita di volume è del 20-25%, mentre in quella da denervazione supera l'80%.

Via piramidale

Prende origine dai neuroni piramidali di Betz (V strato) dell'area corticale precentrale, area 4 di Brodmann; molto probabilmente fanno parte di questa via fibre provenienti da altre aree della corteccia.

Questa via controlla il movimento volontario ed invia impulsi all'apparato midollare spinale.

L'area motoria occupa tutta la parte laterale della circonvoluzione rolandica anteriore e si estende sulla parte mediale di ciascun emisfero fino al lobulo paracentrale. Ha una rappresentazione somatotopica delle varie parti del corpo da innervare.

Le fibre scendono nella corona radiata, attraversano la capsula interna formando i 2/3 anteriori del braccio, e decorrono nel peduncolo cerebrale formandone i 3/5 medi.

Da qui alla parte caudale del bulbo la via piramidale da fibre per i nuclei motori cranici, che nella maggior parte si incrociano sulla linea di mezzo all'altezza del nucleo da innervare. Queste fibre, che viaggiano mescolate alle altre, costituiscono il **fascio cortico-bulbare**. I nuclei dei nc che ricevono una doppia innervazione sono gli oculomotori (III, IV, VI), il V, il VII superiore, il nucleo ambiguo (IX, X, XI)

Il resto delle fibre costituisce il fascio **piramidale** che a livello del midollo allungato si divide in un fascio **piramidale crociato**, che si decussa e scende nella parte laterale del midollo spinale, e un fascio **piramidale diretto**, che decorre senza incrociarsi nella parte anteriore del midollo spinale (questo è formato dal 10% delle fibre).

Entrambi raggiungono, direttamente o tramite neuroni intercalari, le corna anteriori del midollo spinale.

La sezione del fascio piramidale non provoca paralisi, ma soltanto un aumento del tono muscolare e una difficoltà ad eseguire movimenti fini (specie con le mani). Le attività per le quali sono richieste attivazioni di gruppi grossolani di muscoli e di fibre sono conservate.

Sistema extrapiramidale

Costituisce le vie discendenti di moto distinte dal fascio piramidale. Vengono definite come appartenenti a questo sistema le seguenti strutture:

- Gangli della base
- Nucleo subtalamico di Lewis
- Nucleo rosso
- SN di Sommering
- Formazione reticolare

In parte vi sono compresi anche cervelletto, talamo, e alcune aree della corteccia. Il centro di questo complesso sistema (descritto più precisamente nel capitolo 5.1) è il corpo striato dei nuclei della base, che riceve dalla corteccia e ad essa proietta attraverso il talamo (organizzazione, facilitazione del moto ed esecuzione di movimenti appresi), e scarica a sua volta a vie discendente attraverso diverse stazioni tronco encefaliche.

Nel suo complesso il sistema piramidale rappresenta un sistema di controllo del movimento volontario fine (quello attivato dal sistema piramidale), permettendo di tener conto di tutta una serie di afferenze (visive, propriocettive, labirintiche) che influenzano il movimento.

Iniziare il movimento, orientarlo verso un bersaglio, regolare il tono muscolare e acquisire una postura adeguata alla sua esecuzione sono tutte attività connesse con il sistema extrapiramidale, e che nelle varie malattie che lo riguardano vengono compromesse.

Vie della sensibilità

Oggi classicamente si distingue la sensibilità in tre tipi:

- **Esterocettiva (o superficiale):** capacità di riconoscere uno stimolo tattile, termico o dolorifico portato sul corpo
- **Propriocettiva (o profonda):** capacità di riconoscere le variazioni del proprio corpo in relazione a:
 - **Posizione:** batiestesia
 - **Movimento:** chinestesia
 - **Vibrazione:** pallestesia
 - **Pressione:** barestesia
- **Epicritica (o combinata):** utilizzando i due tipi di sensibilità precedenti, essere in grado di discriminare due stimoli dello stesso tipo portati in aree diverse:
 - **Discriminazione tattile:** capacità di discriminare un doppio stimolo tattile portato sullo stesso territorio
 - **Topognosia:** riconoscere la zona di applicazione di uno stimolo
 - **Grafestesia:** capacità di riconoscere un disegno tracciato sulla cute
 - **Stereognosia:** capacità di riconoscere al tatto la forma e caratteristiche di un oggetto

Recettori

Sebbene la maggior parte dei recettori siano rappresentati da terminazioni libere, ne esistono di molti tipi

| NOME | SENSIBILITÀ | FIBRE | ADATTAMENTO |
|------|-------------|-------|-------------|
|------|-------------|-------|-------------|

| | | | |
|------------------------|---|--------------------|--------|
| Fibre libere | Dolore | Non mieliniche | |
| Corpuscoli del Pacini | Propriocettori (pallestesia e barestesia) | Grosse mieliniche | Rapido |
| Corpuscoli di Meissner | Meccanocettori, tatto | Grosse mieliniche | Rapido |
| Clave di Krause | Termocettori freddo | Piccole mieliniche | Rapido |
| Corpuscolo di Rufini | Termocettori, caldo | Piccole mieliniche | Lento |
| Corpuscolo di Merkel | Meccanocettori, tatto | Non mieliniche | Lento |

Le fibre sensitive sono diverse da quelle motorie per dimensione, isolamento mielinico e velocità di conduzione come si vede dalla seguente tabella:

| Nome | Velocità (m/s) | Diametro (um) | Funzione | Gruppo |
|---------|----------------|---------------|--|--------|
| A-alfa | 70-120 | 12-20 | <ul style="list-style-type: none"> • Motoria per fibre extrafusali • Afferenze dal fuso neuromuscolare • Afferenze dall'organo di Golgi | I |
| A-beta | 30-70 | 5-12 | <ul style="list-style-type: none"> • Afferenze dal fuso • <i>Sensibilità tattile e pressoria</i> | |
| A-gamma | 25-35 | 5-7 | <ul style="list-style-type: none"> • Gamma motoneuroni del fuso | |
| A-delta | 12-30 | 2-5 | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Dolore rapido e sensibilità termica (fascio neospinotalamico)</i> | II |
| B | 3-15 | 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Fibre neurovegetative pregangliari | III |
| C | 0,5-2 | 0,5-1 | <ul style="list-style-type: none"> • Fibre neurovegetative postgangliari • <i>Dolore lento e sensibilità termica (fascio paleospinotalamico)</i> | IV |

Sensibilità tattile (fascio spinotalamico ventrale)

Questa via raccoglie la sensibilità tattile dai neuroni sensitivi gangliari delle radici posteriori che scaricano a interneuroni delle lamine 4 e 6 del midollo spinale. Gli assoni di queste cellule si **incrociano** nella commessura bianca anteriore e costituiscono un fascio, detto spinotalamico ventrale, che sale anteriormente vicino all'emergenza della radice anteriore.

Va direttamente al nucleo ventrale postero-laterale del talamo, e da qui sale con le radiazioni talamiche, nel 1/3 posteriore del braccio posteriore della capsula interna, alla corteccia somestesica primaria (circonvoluzione parietale).

Sensibilità dolorifica e termica (fascio spinotalamico dorso-laterale)

Le fibre che portano queste sensibilità sono di medio e piccolo calibro, mieliniche e amieliniche. Sono infatti distinte in un fascio che porta la sensibilità dolorifica rapida e termica (detto neospinotalamico) e uno che porta la sensibilità dolorifica e termica lente (fascio paleospinotalamico). Le caratteristiche di questi sistemi sono riportate più avanti, nel capitolo 1.3

Le fibre periferiche giungono con la radice posteriore, e contraggono sinapsi con alcune cellule del midollo, i cui assoni si decussano nella commessura bianca anteriore e poi costituiscono i due fasci spinotalamici. Questi salgono e si scaricano nella regione del nucleo ventrale postero-laterale del talamo.

Le fibre dolorifiche, nel fascio, sono distinte da quelle termiche, e per tutto il fascio c'è una rappresentazione somatotopica basata sull'ingresso delle fibre: quelle più craniali sono disposte all'interno, le altre via via all'esterno (è interessante notare che questo è l'opposto di quello che si ha nel fascio piramidale).

Inoltre le fibre che entrano nel midollo dalla radice sensitiva non si scaricano subito ai neuroni midollari, ma salgono di qualche neuromero. Questo rende ragione perché in alcune lesioni midollari della commessura anteriore (siringomielia) si ha la dissociazione termicodolorifica rispetto alla sensibilità tattile.

Inoltre per via della disposizione somatotopica delle fibre nel fascio, si può avere la così detta "anestesia sospesa", ossia la anestesia di un neuromero con conservazione della sensibilità in quelli adiacenti. Questo è dovuto ad esempio ad una lesione midollare focale.

Sensibilità profonda e tattile discriminata (fascicolo gracile e cuneato)

Le fibre che portano queste informazioni entrano nella porzione omolaterale del midollo e senza fare sinapsi nel midollo costituiscono il cordone posteriore. Si ha una precisa distribuzione somatotopica, con le fibre più caudali nella posizione mediana. Soltanto che a livello cervicale le nuove fibre non si limitano a porsi più lateralmente rispetto a quelle caudali, ma formano un vero e proprio fascicolo distinto, con destinazione diversa.

Si da allora il nome di fascicolo gracile a quello delle fibre caudali (mediale) e fascicolo cuneato a quelle delle fibre rostrali (laterali).

Nella parte caudale del bulbo i neuroni periferici fanno la prima tappa nei rispettivi nuclei (gracile e cuneato). Le fibre successive si incrociano al di sopra della decussazione delle piramidi, e formando un fascio detto lemnisco mediale giungono al solito nucleo VPL del talamo.

Si noti che tutte le vie sensitive sono crociate.

1.2 ESAME DELLA FUNZIONE MOTORIA

Per valutare il tono muscolare si esamina l'atteggiamento del paziente durante la marcia, in posizione seduta e in piedi, per osservare la risposta dei vari muscoli alla variazione della postura.

Poi viene saggiata la resistenza passiva, mobilizzando gli arti a livello di ciascuna articolazione e nel contempo distraendo il paziente in modo da rilassarlo: si mobilizza ciascuna articolazione con movimenti di flessione ed estensione ripetuti più volte perché alcuni segni non sono immediatamente apprezzabili (come il fenomeno della troclea dentata).

In caso di normotonia si rileva una resistenza modesta e per lo più a carattere plastico.

Nell'ipertonia invece la mobilità può essere impedita del tutto, a livello di tutti i distretti corporei oppure selettivamente di alcuni (es. i muscoli antigravitari).

Nell'ipotonia (condizione di più difficile diagnosi) si ha invece eccessiva cedevolezza e maggiore estensibilità dell'articolazione. Per evidenziare questo segno è essenziale che il paziente sia decontratto: quando si debbano valutare le oscillazioni degli arti inferiori è utile far eseguire la **manovra di Jendrassic** (malato con le gambe penzoloni fuori dal letto, capo esteso, occhi fissi al soffitto, viene invitato ad agganciarsi le mani e ad applicare il massimo della forza).

L'ipotonia degli arti superiori viene evidenziata mediante l'ampiezza, la durata e la frequenza delle oscillazioni indotte.

Alterazioni del tono muscolare di origine centrale

Ipertonie

In base a criteri anatomico-clinici, l'ipertonia può essere distinta in:

- piramidale: da lesione del primo motoneurone della via corticospinale (es. emiplegia capsulare)
- extrapiramidale: da lesione delle vie discendenti extrapiramidali di moto

⊕ **Ipertonia piramidale:** detta anche spastica perché caratterizzata da una resistenza che aumenta gradatamente fino a che lo stiramento cessa completamente (**segno del coltellino a serramanico**). Interessa per lo più i muscoli antigravitari, producendo un habitus abbastanza tipico: arto superiore flesso e intraruotato, arto inferiore esteso con piede equino-varo; per ovviare all'abolizione del riflesso flessorio durante la deambulazione il paziente effettua con l'arto inferiore un movimento di circumduzione e adduzione verso l'anca (**andatura falcicante**). Una considerazione interessante da fare è che i muscoli interessati sono sì ad azione antigravitaria, ma solo in funzione della stazione eretta nell'uomo: infatti se un emiplegico assume una posizione quadrupedale l'arto superiore, normalmente in flessione, tende ad estendersi.

Alla base dell'ipertonia e dell'iperreflessia osteotendinea starebbe un'iperreattività degli a-motoneuroni ai riflessi da stiramento, a sua volta prodotta da meccanismi variabili: ridotta attività di interneuroni inibitori, ridotta inibizione ricorrente/reciproca. In tal caso ai fini della comparsa dell'ipertonia non è importante l'interruzione della via corticospinale ma quella della via reticolo-spinale (e, forse, cortico-rubro-spinale), che ha un effetto inibitorio proprio sul riflesso da stiramento

⊕ **Ipertonia extrapiramidale:** questa è nettamente distinguibile dalla precedente per svariati aspetti:

1. interessa in eguale misura sia i muscoli agonisti che antagonisti, con leggera prevalenza occasionale degli uni o degli altri → la resistenza opposta alla mobilitazione passiva è costante
2. la rigidità è di tipo plastico (cioè il muscolo passivamente disteso conserva la posizione assunta)
3. è presente il segno della ruota dentata, altrimenti tipico della malattia di Parkinson, dovuto a variazione del tono muscolare durante l'escursione dell'articolazione
4. cessazione durante il sonno

alla base di questi fenomeni ci sarebbe l'esaltata frequenza di scarica degli α -motoneuroni, stimolati dall'aumentata attività discendente eccitatoria: in tal modo anche la reattività del riflesso da stiramento viene nettamente aumentata, producendo il segno della ruota dentata.

⊕ **Negativismo motorio:** aumento del tono muscolare, di grado proporzionale alla forza applicata, che interviene quando si cerca di attuare la mobilitazione passiva di un'articolazione. Si riscontra con una discreta frequenza nei pazienti con apoplezia cerebrale nell'emisoma opposto a quello plegico. Simile è la paratonia (impossibilità di rilasciamento volontario dei muscoli su comando), in cui si riscontra una notevole resistenza degli arti alla mobilitazione passiva, il cui grado sembra dipendere anche dall'attenzione del soggetto; la paratonia si ricerca con il segno del braccio morto e con il segno del lancio del braccio. Quest'anomalia si riscontra soprattutto negli alcolisti acuti e negli oligofrenici.

⊕ **Rigidità da decerebrazione:** si accompagna a ipertonia estensoria dei 4 arti, rotazione interna degli arti superiori, abduzione e rotazione interna degli arti inferiori; inoltre c'è estensione delle articolazioni metacarpo-falangee, flessione di quelle interfalangee e flessione plantare dei metatarsi. Si può osservare nei traumi cranici con interessamento del tronco encefalico e nei traumi del rachide a livello delle prime vertebre cervicali oppure nei cosiddetti accessi tonici cerebellari, in cui si ha un brusco ma transitorio aumento della pressione intracranica a livello della fossa cranica posteriore, talvolta unilateralmente. Dal punto di vista neurofisiologico la causa sembra essere l'interruzione della via rubrospinale, che così non può più bilanciare l'attività facilitatoria sugli α e γ motoneuroni operata dal nucleo vestibolare laterale. Anche l'ablazione del paleocerebellum, che esercita un'attività inibitoria sul nucleo vestibolare lat. (di Deiters) ha questa conseguenza. La rigidità invece sparisce con la deafferentazione (sezione delle radici posteriori) e ciò dimostra l'importanza delle vie fusoriali nel mantenere elevata l'attività dei α -motoneuroni, tranne che nella rigidità decerebrata anemica, ottenuta sperimentalmente tramite legatura delle carotidi e della basilare (forse per la presenza di un circuito indipendente da quello)

⊕ **Rigidità da decorticazione:** simile alla precedente, tranne che per il fatto che gli arti superiori sono flessi e addotti al torace; si osserva nelle vaste lesioni che interessino la capsula interna, un intero emisfero cerebrale, insieme eventualmente ai gangli della base e al talamo.

Crampo muscolare

Contrazione muscolare improvvisa, visibile e palpabile, spesso dolorosa; può occorrere a riposo o durante il movimento e può essere innescato da una varietà di cause. È un'evenienza abbastanza comune anche in individui normali ma in campo medico si riscontrano soprattutto in seguito a terapia diuretica, vomito o diarrea, dialisi, mixedema e uremia (tutte condizioni associate ad alterazioni elettrolitiche); in campo più squisitamente neurologico invece si riscontrano nelle malattie del secondo motoneurone e dei nervi periferici. All'esame EMG si dimostrano scariche PUM ad alta frequenza, con potenziali di fascicolazione all'inizio e alla fine.

Contrattura tetanica

Si riscontra soprattutto a carico dei muscoli masticatori (trisma) ma interessa tutti i muscoli antigravitari e spesso è associata ad ipereflessia. Si pensa che la tossina tetanica agisca inibendo l'attività delle cellule di Renshaw, liberando in tal modo l'attività dei motoneuroni.

Rigidità globale primitiva

Malattia descritta per la prima volta da Moersch e Woltmann, caratterizzata inizialmente da crampi poi da una rigidità plastica, progressivamente più grave, su cui si inscrivono spasmi dolorosi e forti (alcuni possono arrivare a provocare fratture).

Turbe del tono di origine muscolare

per miotonia si intende il rilasciamento ritardato del muscolo scheletrico dopo una contrazione volontaria. Probabilmente dipende da una alterazione al livello della porzione muscolare della placca motoria, dato che

permane dopo somministrazione di curaro. È ammessa anche l'ipotesi di lesioni a carico del fuso neuromuscolare. Fenomeno completamente diverso è invece il rigor mortis.

Ipotonia

riduzione del tono muscolare che può essere osservata a riposo o durante la contrazione volontaria. A riposo si può apprezzare palpando la consistenza del muscolo e, con la mobilizzazione passiva, il maggior grado di stiramento raggiungibile.

L'ipotonìa può essere determinata da una lesione elementare a livello dei motoneuroni o delle radici motorie, oppure a carico delle afferenze sensitive. La manovra semeiotica più adatta a saggiare l'ipotonìa è quella del ballottamento, con cui si apprezza un'aumentata escursione dei movimenti passivi provocati.

L'ipotonìa si riscontra nelle seguenti condizioni:

✘ **lesioni nervose periferiche:** in questo caso commenta il tono dei muscoli antagonisti qualora la loro innervazione sia preservata

✘ **lesioni midollari:** l'ipotonìa è un dato caratteristico dello stadio acuto dello shock spinale e si viene dovuta alla scomparsa dell'effetto facilitatorio delle vie discendenti sui motoneuroni spinali

✘ **lesioni cerebellari**

✘ **lesioni cerebrali:** in questo caso l'ipotonìa si osserva immediatamente dopo la lesione delle fibre cortifughe e si protrae di solito per alcune ore

Modificazioni del tono muscolare nelle sindromi meninge

tra i sintomi dell'irritazione meninge, mentre cefalea e vomito sono generiche espressioni di ipertensione endocranica le turbe del tono muscolare sono da riferire specificamente all'irritazione delle meningi. Esse consistono in una ipertonìa e rigidità localizzata perlopiù a livello dei muscoli nucali e para vertebrali e sono evidenti anche alla semplice ispezione: il capo è iperesteso, in tronco in opistotono e il decubito è definito a "cane di fucile".

I medesimi segni si possono ritrovare nelle lesioni endocraniche della fossa posteriore e nell'erniazione del cervelletto attraverso il tentorio. Le risposte flessorie agli arti sarebbero da inquadrare come riflessi nocicettivi o da allontanamento; la rigidità nucale ed estensoria sarebbe invece dovuta alla stimolazione delle terminazioni trigeminali a livello della dura madre della base del cervelletto.

Sincinesie

Movimenti che si manifestano in una parte del corpo in risposta ad altri movimenti eseguiti in altre parti del corpo. Vengono distinte in:

✘ Sincinesie di coordinazione: possono essere omolaterali o controlaterali e si possono apprezzare al livello degli arti paralizzati

✘ Sincinesie globali: si osservano in pazienti con lesioni piramidali in seguito a movimenti volontari o automatici, oppure a stimoli dolorosi; clinicamente si manifestano come un'esagerazione dell'ipertonìa piramidale (flessione all'arto superiore e di iperestensione all'arto inferiore)

✘ Sincinesie da imitazione: consistono in movimenti involontari del lato sano in risposta ad analoghi movimenti eseguiti dal lato paretico

ESAME MUSCOLARE INTRINSECO

Trofismo muscolare

Nella sua valutazione occorre tenere conto di variabili come sesso, età, costituzione, tipo di impiego, attività sportiva eseguita e stato di nutrizione prima di attribuire ad una causa neurologica una distrofia muscolare.

Ipotrofia/atrofia: per fare diagnosi di ipotrofia è necessario accertarsi che il muscolo abbia raggiunto in precedenza il suo completo sviluppo, dato che non è infrequente l'assenza congenita o ipoplasia muscolare (ad esempio per infezione poliomielitica contratta durante l'infanzia). Inoltre deve essere fatto un confronto sia con i muscoli vicini sia con quelli controlaterali; la palpazione a riposo permetterà di stabilire l'eventuale presenza di tessuto fibroso. L'entità dell'ipotrofia può essere valutata obiettivamente mediante la misurazione dei perimetri muscolari: si ricordi infatti che non c'è una correlazione precisa tra atrofia e forza muscolare.

Particolarmente frequente in clinica è l'atrofia dei muscoli della mano, che può produrre diversi aspetti:

⊕ mano a scimmia: atrofia dei muscoli dell'eminenza tenar (flessorie e adduttore breve e opponente del pollice). Lesioni midollare C6-C8 o lesione periferica del nervo mediano

⊕ mano ad artiglio cubitale: atrofia dei muscoli dell'eminenza ipotenar e dei muscoli interossei, con presenza i quattro solchi profondi tra i metacarpi; per la prevalenza dell'azione dell'estensore comune si avrà estensione e la prima falange e flessione delle ultime due, oltre naturalmente all'incapacità di avvicinare le dita della mano allargata

⊕ mano tipo Aran-Duchenne: rappresenta una combinazione delle precedenti e si riscontra in una fase avanzata della sclerosi laterale amiotrofica

⊕ mano cadaverica: forma molto avanzata della precedente in cui sono colpiti anche gli estensori e i flessori dell'avambraccio

Ipertrofia e pseudoipertrofia

Entrambe le definizioni indicando un aumento della massa muscolare: tuttavia mentre l'ipertrofia riguarda il soggetto sano ed è associata ad un notevole aumento della forza muscolare (globale e localizzata ad alcuni distretti), la pseudo ipertrofia è perlopiù distrettuale ed è associata ad una diminuzione della forza.

Rispostemuscolarispeciali

■ **risposta miotonica:** indica la persistenza di una contrazione muscolare diversi punti dopo la stimolazione che la provocata; oltre che nelle miotonie si riscontra nelle polineuropatie e nella SLA

■ **miotonia da percussione o meccanica:** usualmente si mette in evidenza percolando l'eminenza tenar, con la quale si ottiene la rapida contrazione dell'oppositore del pollice, che persiste per qualche tempo.

Movimentimuscolariintrinseci

Contrazioni muscolari spontanee limitate ad alcuni sincizi, non in grado di provocare l'accorciamento del muscolo.

Fibrillazione: contrazione spontanea e indipendente di una singola fibra muscolare, non osservabile ad occhio nudo sulla cute integra, ma registrabile solo con metodiche elettromiografiche. Le fibrillazioni si manifestano nel muscolo dopo 8- 21 giorni dalla sua denervazione e sarebbero dovute ad una aumentata eccitabilità della fibra muscolare.

Fascicolazioni: contrazioni spontanee, rapidi, a intervalli regolari e a parcellari di una singola o più unità motorie; sono visibili all'ispezione (anche se più difficilmente nei pazienti obesi) e sono avvertite dal soggetto. Si tenga presente che vanno osservate in un ambiente ben riscaldato onde evitare contrazioni da freddo. Un'iniezione di prostigmina può avere effetto facilitante.

Sia le fascicolazioni che le fibrillazioni sono prodotte da una scarica anormale da parte degli - motoneuroni, in corso di malattie ad andamento graduale nel tempo, come la SLA e la poliomielite anteriore cronica. Tuttavia in alcuni casi le fascicolazioni sono l'unico segno obbiettivabile presente e pertanto sono definite benigne: esse si notano soprattutto nei soggetti affaticati o insonni.

ESAME GLOBALE DELLA FORZA MUSCOLARE

Specialmente nei deficit neurologici di origine piramidale possono essere utili le seguenti manovre:

◆ **segno di Mingazzini agli arti superiori:** si invita il malato seduto ad occhi chiusi a protendere le braccia in avanti con le palme rivolte verso il pavimento; l'arto paretico lentamente si abbassa a causa del deficit degli estensori; se il deficit è modesto si abbassano solo le dita oppure all'arto viene richiamato dal paziente alla posizione di partenza

◆ **segno della pronazione:** stessa posizione del caso precedente, ma con le palme delle mani rivolte verso l'alto; in questo caso si assiste alla pronazione graduale della mano paretica, poiché i muscoli supinatori sono primitivamente colpiti

◆ **segno di Mingazzini agli arti inferiori:** paziente in posizione supina, gambe flesse sulle cosce e cosce flesse sul tronco di 90 gradi; dalla parte della lesione si potrà osservare il lento abbassamento dell'arto accompagnato da oscillazioni. Con questa prova si testano i muscoli estensori della gamba e l'ileo-psoas

◆ **segno di Barrè:** paziente prono sul letto, con le gambe flesse ad angolo retto sulle cosce; l'arto lesa inizia a cadere, a causa dell'inefficace contrazione del muscolo bicipite femorale.

Riflessi

Sono rappresentati da contrazioni muscolari involontarie ottenute con l'appropriata stimolazione di strutture sensitive: la loro presenza indicare l'integrità dell'arco riflesso elementare.

Classificazione

- ◆ **riflessi fisiologici:** presenti anche nel soggetto normale ma suscettibili di modificazioni quantitative; al loro volta vengono suddivisi in superficiali o esterocettivi e profondi o propriocettivi
- ◆ **riflessi patologici:** la loro comparsa indica una lesione neurologica

Riflessi fisiologici profondi

Sono prodotti dalla stimolazione dei fusi neuromuscolari. Sinonimi: riflessi da stiramento, osteotendinei o miotattici. Con la percussione del tendine, si produce infatti un brusco allungamento del muscolo e con esso delle fibre fusali a sacco nucleare, con una conseguente eccitazione delle fibre anulo-spirali, che scaricano sugli -m motoneuroni; la contrazione del muscolo cessa poi bruscamente per la stimolazione dei recettori tendinei del Golgi. Questi riflessi sono monosinaptici e segmentali e sono centrati a livello di diversi segmenti midollari.

Modificazioni quantitative:

- ◆ **iporeflessia – areflessia:** può essere dovuta a interruzione dell'arco riflesso ad un qualsiasi livello oppure per lesioni cerebrali e midollari qualora si manifestino improvvisamente (a in questo caso l'areflessia è transitoria in dura fino al termine dello shock spinale)
- ◆ **riflessi pendolari:** possono essere messi in evidenza per il riflesso rotuleo o per quello che tricipitale e consistono in una serie di oscillazioni pendolari del segmento di arto; si osservano soprattutto nelle lesioni cerebellari dove si accompagnano anche ad ipotonia
- ◆ **ipereflessia:** aumentata velocità e intensità della contrazione e maggior ampiezza del movimento riflesso; talvolta si ha un accenno alla risposta multipla che si può concretizzare in un riflesso polifasico oppure in una risposta ripetitiva vera e propria (clono). Le ritmiche contrazioni cloniche scatenate dalla prolungata tensione del tendine si osservano normalmente solo in uno stato di fatica muscolare, mentre sono costanti in caso di lesione piramidale in cui si ha a un'accentuazione dei riflessi tendinei in genere. Un'ipereflessia profonda si riscontra infine nella tetania e nell'avvelenamento da stricnina

Riflessi fisiologici superficiali

Sono quelli prodotti in seguito alla stimolazione di recettori cutanei, soprattutto quelli dolorifici. La stimolazione investe in primo luogo i motoneuroni dei muscoli flessori, producendo da un punto di vista che teleologico, la retrazione e l'allontanamento dell'arto dallo stimolo nocivo. Alla base di riflessi superficiali c'è un circuito multisinaptico riverberante, responsabile tra l'altro della cosiddetta scarica postuma che si estrinseca con una prolungata contrazione tonica dell'arto dopo l'applicazione dello stimolo. Inoltre questi riflessi sono multisegmentali, dato che c'è l'attivazione contemporanea di gruppi muscolari di vari distretti corporei: alcuni riflessi possono avere il loro centro anche a livello della corteccia, e con questo si spiega l'assenza di riflessi addominali nelle lesioni piramidali.

Riflessi patologici

Segno di Babinski

Si ottiene strisciando una punta smussa un bordo esterno della pianta del piede e poi andando verso l'alluce tralasciando una linea in direzione perpendicolare alle dita; il segno di Babinski si considera positivo in caso di loro dorsiflessione dell'alluce e abduzione delle dita (segno di Duprè). È considerato il segno più attendibile di deficit piramidale ed è interpretato come il risultato della perdita dell'attività soppressoria della corteccia sul riflesso in flessione, caratteristico dei primati e dei bambini fino a due o tre anni di vita, ed a in cui inizia il periodo di mielinizzazione e lo sviluppo della capacità di compiere movimenti fini con la mano. Oltre allo strisciamento del piede esistono numerose altre manovre per provocare l'estensione delle dita del piede, ad es. strisciamento della cute a livello della cresta tibiale (segno di Oppenheim), del malleolo esterno, compressioni violente della tricipite della sura (segno di Gordon) oppure del tendine achilleo.

Riflessi primitivi

Fisiologici nei neonati e negli infanti, possono osservarsi negli adulti in caso di patologia cerebrale diffusa. I più comuni in clinica sono:

1. **riflesso della suzione** in risposta a stimoli tattili applicati sulle labbra
2. **riflesso di prensione forzata** (chiusura della mano)

3. **riflesso palmo-mentoniero** (di Marinesco-Radovici): contrazione dei muscoli mentonieri per stimolazione dell'eminenza tenar di una mano; si può riscontrare anche nei soggetti normali, per cui per valutare il suo significato patologico ci si basa sulla soglia di comparsa, sull'estensione dell'area riflessogena e sulla sua unilateralità

Riflessinocicettivi

Sinonimi: riflessi di difesa, riflessi di automatismo spinale.

Sono così chiamate le risposte in flessione dell'arto inferiore in risposta a stimoli dolorosi portati a livello delle estremità distale dell'arto. Sono particolarmente esaltati nelle lesioni midollari trasverse, cui l'automatismo spinale è esaltato e il riflesso è particolarmente vivace ed esteso anche per lievi stimoli tattili. Nei paraplegici addirittura si può avere contrazione della parete addominale evacuazione della vescica e del retto e reazione di orripilazione.

Inversione dei riflessi

Risposta muscolare riflessa paradossa prodotta dalla contrazione dei muscoli antagonisti. Si ritiene che questa evenienza si produca allorché c'è una lesione midollare con diffusione dello stimolo riflessogeno ai metameri superiori o inferiori del midollo spinale, tuttavia può essere presente anche per la semplice lesione dell'arco riflesso. Secondo altri autori invece inversione avrebbe lo stesso significato dell'abolizione.

ALTERAZIONI DELL'INIZIATIVA MOTRICE

È possibile che alcuni pazienti mostrino impoverimento dell'iniziativa motrice anche in assenza di disturbi di tipo piramidale. L'iniziativa motrice consiste nella capacità di iniziare un movimento volontario e di approntare le appropriate reazioni motorie istintive e riflesse. La motilità automatica è costituita da quella serie di movimenti involontari come quelli del tronco e degli atti durante la marcia, oppure la mimica e la gesticolazione che accompagna la conversazione.

Queste alterazioni si riscontrano nelle lesioni del sistema extra piramidale.

Catatonìa/catalessia

Entrambe configurano quadri di rallentamento e l'irrigidimento del lato motorio: mentre la catatonìa è la protratta conservazione di posizioni assunte spontaneamente dal paziente, la catalessia è la conservazione di posizioni imposte dall'esaminatore. Quando la catalessia è molto marcata al paziente possono essere imposte posizioni molto bizzarre, scomode e tali da giustificare il termine di *flexibilitas cerea*.

Un esempio di catatonìa invece è il cosiddetto sintomo "del guanciale psichico", e si può osservare nei malati di Parkinson: i pazienti sdraiati con il capo semiflesso sul tronco mantiene questa posizione per lungo tempo. Questi stessi termini sono impiegati anche in psichiatria dove però si preferisce parlare di "sindrome catatonica", la quale si riscontra negli stati tossici acuti e nella schizofrenia.

Acinesia, ipocinesia, bradicinesia

Assenza od estrema povertà di movimenti e la gesticolazione, della mimica e dei movimenti riflessi del capo, del tronco e delle arti associati a riduzione dell'ampiezza del movimento testimoniata tra l'altro dall'incedere a piccoli passi e dalla micrografia. La bradicinesia invece indica soltanto la marcata lentezza del movimento volontario, la difficoltà di passare da uno schema motorio all'altro e la perdita della cosiddetta "melodia cinetica". L'acinesia invece è l'impossibilità di conservare lungo un determinato schema corporeo.

La disponibilità di terapie farmacologiche e chirurgiche in grado di risolvere la rigidità ha messo in evidenza che l'acinesia è un sintomo fondamentale e non subordinato alla rigidità stessa.

Un aspetto singolare è dato dalla presenza di ipercinesie paradosse: frequente ad esempio è la capacità di correre con notevole rapidità.

Disturbi del linguaggio

I disturbi motori si possono estrinsecare anche nell'articolazione della parola (disartria): ad esempio i pazienti affetti da malattia di Wilson mostrano la progressiva limitazione del linguaggio parlato fino alla totale abolizione, a fronte della conservazione della comprensione del linguaggio interno, di quello parlato e di quello scritto.

Altri disturbi in rapporto con l'acinesia e la rigidità sono la monotonia e la palilalia.

Disturbi della mimica

◆ **Amimia**: assenza di movimenti espressivi nel volto durante situazioni emotive, non riferibile a lesioni del nervo facciale; mentre l'innervazione volontaria nel volto necessita dell'integrità del facciale, quella emotiva sfrutta altre vie a partenza dal globo pallido e dall'ipotalamo; l'amimia appare precocemente nella malattia di Parkinson come conseguenza della rigidità muscolare facciale.

◆ **Ipermimia**: esagerazione dei movimenti espressivi del volto in seguito a lesioni di tipo centrale del nervo facciale; in questa categoria possono rientrare anche di movimenti rapidi tipo smorfia che compaiono nella sclerosi a placche.

◆ **Paramimia** (mimica discordante): inadeguatezza della mimica facciale alla situazione emotiva che l'ha suscitata, più frequente nei malati psichiatrici ma comunque anche in lesioni extra piramidali; esempi sono costituiti dal **riso** e dal **pianto spastico**, che possono presentarsi anche in maniera consequenziale: essi si trovano nella sindrome pseudo bulbare e nella sclerosi multipla (perdita del controllo corticale su gli impulsi emozionali involontari)

Considerazioni conclusive sui disturbi della motilità

Paralisi centrale e paralisi periferica

la via complessiva attraverso cui gli impulsi nervosi si trasmettono dalla corteccia motoria al muscolo si compone di due ordini di neuroni:

◆ **primi motoneuroni** o “neuroni motori centrali”: a partenza dalla corteccia motoria

◆ **secondi motoneuroni** o “neuroni motori periferici”: a partenza dalle radici anteriori del midollo spinale oppure dai nuclei motori del tronco dell'encefalo

Nella paralisi centrale vi sono diversi elementi caratteristici:

1. sono interessati molti gruppi muscolari, mai muscolo isolato
2. è presente ipertonìa di tipo piramidale
3. presenza di ipereflessia, clono, riflessi patologici (segno di Babinski)
4. riflessi superficiali assenti o torpidi in sede omolaterale alla lesione
5. atrofia modesta e incostante, perlopiù da ascrivere al disuso dei muscoli
6. sincinesie dal lato colpito

Caratteristiche della paralisi periferica sono invece:

1. interessamento di gruppi muscolari isolati, con asimmetria sempre presente
2. ipotonia e flaccidità muscolare
3. areflessia totale, sia per quanto riguarda i riflessi superficiali che profondi che patologici
4. marcata atrofia e presenza di fascicolazioni a carico dei muscoli interessati
5. presenza di fenomeni vaso motori
6. assenza di sincinesie
7. assenza di P.U.M all'elettromiografia

Aspetti semeiotico clinici dei vari disturbi della motilità volontaria

Emiplegia

Abolizione o diminuzione della motilità volontaria che interessa una metà del corpo: può essere prodotta da una lesione di qualunque natura a carico dell'emisfero cerebrale controlaterale o del tronco encefalico o delle vie piramidali a livello dei primi segmenti cervicali. Tuttavia una lesione che interessi solo l'area motoria in tutta la sua attenzione è molto rara.

La tipica emiplegia capsulare presenta alcune caratteristiche peculiari:

- ✓ i muscoli delle due metà del corpo che agiscono in sincrono (ad esempio i muscoli intercostali, laringei e orbicolari delle labbra) non sono paralizzati, perché i nuclei motori del tronco hanno una doppia innervazione
- ✓ è abolita la mimica volontaria ma non quella emotiva
- ✓ sono interessati con particolare frequenza alcuni gruppi muscolari come: peronei, flessori del ginocchio e della coscia, rotatori esterni e adduttori del braccio, estensori delle dita polso e gomito e supinatori dell'avambraccio: la prevalenza dei muscoli antagonisti spiega la posizione assunta dal malato e la particolare deambulazione, detta “falcicante”, dovuta all'incapacità di flettere la gamba sulla coscia e la coscia sul bacino.

Se la lesione è al livello del tronco dell'encefalo si hanno le cosiddette “**sindromi alterne**”.

Se infine la lesione è prodotta al di sotto della decussazione delle piramidi si ha l'emiplegia spinale bacio crurale omolaterale alla lesione.

Monoplegia

Deficit motorio localizzato a un singolo arto, pur essere centrale o periferica. Nel primo caso è dovuta a una lesione circoscritta della corteccia motoria e la prevalente distribuzione ad alcuni gruppi muscolari può mimare una distribuzione radicolare (ad esempio sono spesso interessati i muscoli innervata e dal nervo cubitale e cioè gli interossei, l'eminenza ipotenar).

Le monoplegie periferiche possono essere dovute a lesioni midollari, radicolari, dei plessi

Tetraplegia

Paralisi che interessa tutti e quattro gli arti: la lesione responsabile può essere localizzata al livello encefalico, midollare o periferico. In particolare si è localizzata al livello dei primi segmenti cervicali (C2-C4) la tetraplegia presenta i caratteri comuni della paresi piramidale, mentre se è posta più in basso i segni piramidali interessano solo gli arti inferiori mentre tra gli arti superiori essi coesistono con quelli di compromissione del neurone periferico (per lesione delle radici anteriori).

Le lesioni encefalico che in grado di dare tetraplegia sono rare: in genere dipendono da trombosi dell'arteria basilare, oppure dalla rottura dei vasi penetranti che dà luogo alla formazione di lesioni vascolari lacunari diffuse ai due emisferi. In quest'ultimo caso si associano turbe della deglutizione, del linguaggio e crisi di riso e pianto spastico.

Lesioni periferiche sono rappresentate dalle polineuropatie e dalle poliradicolopatie: in questi casi il deficit motorio si accompagna a ipotonia e iporefflessia, prevale alle estremità distali gli arti (soprattutto quelli inferiori) con tendenza alla diffusione prossimale e si accompagna frequentemente a disturbi vaso motori.

Paraplegia

Paralisi localizzata ai due arti superiori o inferiori (per consuetudine s'intende perlopiù il secondo caso). Anche in questo caso la lesione può essere localizzata al livello encefalico, midollare o periferico.

La paraplegia midollare (ipertonica una volta superata la fase di shock spinale) si distingue in **estensoria**, con riflessi profondi aumentati, e **flessoria**, caratterizzata da riflessi profondi torpidi oltre che dal generale atteggiamento in flessione. Osservazioni recenti hanno mostrato che il tipo di paraplegia dipende dal n. di segmenti midollari isolati a seguito della resezione midollare: maggiore è questo numero, maggiore è la probabilità di avere una paraplegia in flessione.

La paraplegia periferica mostra sempre una asimmetria del deficit ed dell'atrofia, come avviene nella poliomielite acuta e nelle poliradicolopatie

Diplegia

Paralisi di due parti simmetriche del corpo

Alterazioni di tipo extra piramidale

I segni-sintomi chiave sono costituiti da: ipertonia extra piramidale (rigidità), disturbi dell'iniziativa motrice, della motilità automatica, alterazioni che gli schemi corporei e i movimenti involontari patologici.

In base alle possibili associazioni di questi segni-sintomi, sono state descritte differenti sindromi:

1. **acinetico ipertonica**: indica gli aspetti preminenti della malattia di Parkinson
2. **ipercinetico distonica**: si riferisce a diversi quadri con movimenti involontari patologici, come nella malattia di Wilson

Esiste anche una classificazione sindromica basata su criteri anatomopatologici e funzionali, ma neppure essa è esente da peccati, pertanto è più utile la semplice elencazione dei possibili quadri clinici:

1. **sindrome parkinsoniana**
2. **sindrome con movimenti involontari patologici** (corea, atetosi, emiballismo)
3. **sindrome wilsoniana**

Coordinazione motoria e semeiotica cerebellare

Il cervelletto riveste un ruolo importante nella coordinazione motoria, intesa come la capacità di compiere armoniosamente movimenti complessi che prevedono l'uso simultaneo e sincrono di diversi gruppi muscolari.

L'incoordinazione motoria globale (atassia) viene ricercata in posizione statica ed eretta, mentre l'armonia dei movimenti segmentali agli arti viene esplorata con prove per la coordinazione segmentale.

La coordinazione motoria, pur correlata alla messa in atto di uno schema motorio volontario, è essenzialmente un'attività non cosciente e stereotipata. Tre sistemi sono preposti a questa importantissima funzione:

1. **cervelletto**
2. **sistema sensitivo** (superficiale cosciente e propriocettivo profondo)
3. **apparato oto-vestibolare**: in realtà ha un ruolo marginale, poiché soggetti che abbiano subito una lesione grave labirintica oppure soggetti cechi non hanno particolari disturbi della deambulazione.

Esame della funzione motoria

Disturbi di tipo atassico possono essere messi in evidenza anche con la semplice ispezione, osservando come il paziente compie i comuni atti della vita quotidiana, cercando di cogliere incertezze e giudicando se l'atto è qualitativamente e quantitativamente adatto allo scopo.

Le prove semeiotiche vengono distinte in due gruppi:

- ◆ **prove della coordinazione globale (equilibrio e marcia)**
- ◆ **prove della coordinazione segmentaria**

Coordinazione globale

Viene osservata la capacità di mantenimento della postura nella stazione eretta e durante la marcia e la presenza di eventuali oscillazioni e la mancata fissazione dei muscoli del dorso, del cingolo scapolare e pelvico nella posizione seduta.

Nella stazione eretta per mettere in evidenza minime alterazioni si può ricercare il **segno di Romberg**: al paziente posto sull'attenti, con le punte dei piedi unite, viene chiesto di chiudere gli occhi; se il corpo del paziente inizia ad oscillare o peggio ancora cade a terra il segno di Romberg si considera positivo.

Si deve inoltre esplorare la sinergia muscolare: se un movimento complesso viene eseguito in stadi isolati e successivi si parla di asinergia; questo disturbo rende conto dell'incapacità da parte del malato cerebellare di rovesciare il tronco indietro, poiché a tale azione non si accompagna la flessione degli arti inferiori.

L'atassia viene distinta in tre tipi, a seconda del sistema leso:

◆ **atassia cerebellare**: andatura da ubriaco, a zig-zag, con la base d'appoggio allargata e pulsioni laterali brusche; il segno di Romberg se è negativo; in caso di lesioni unilaterali la deviazione avviene dal lato leso

◆ **atassia da turbe della sensibilità profonda**: generalmente indicata come atassia tabetica, comprende comunque altri tipi di atassia; è caratterizzata dalla brusca anteropulsione delle gambe in avanti, dalla pesante ricaduta dei piedi sul suolo e dall'assiduo controllo dei movimenti da parte della vista (Romberg positivo); oltre che nella tabe dorsale si può riscontrare nelle lesioni midollari e in quelle radicolari e dei nervi periferici; nelle lesioni talamiche infine l'atassia è unilaterale, crociata e perlopiù di modesta entità

◆ **atassia da turbe labirintiche**: si hanno alterazioni puramente statiche sia dell'equilibrio che della marcia, senza segni di incoordinazione segmentale; la base d'appoggio è aumentata divaricando i piedi; il fenomeno di Romberg è positivo (la caduta avviene dopo una dozzina di secondi e sempre dallo stesso lato chiusa); inoltre la marcia non segue mai una linea retta ed eseguendo 8-10 passi avanti e indietro ad occhi chiusi il malato disegna i raggi di una stella

Prove di coordinazione degli arti

Sono volte a mettere in evidenza 3 tipi di alterazioni:

1. dismetria

Incapacità di adeguare l'intensità e la durata del movimento in rapporto allo scopo da raggiungere.

Per quanto riguarda gli arti superiori si eseguono le seguenti prove:

- ✓ prova indice-naso: perché sia negativa deve essere eseguita rapidamente, precisamente e indifferentemente con un braccio e con l'altro
- ✓ prova indice-fronte-naso-mento: variante più complicata della precedente
- ✓ prova indice-orecchio
- ✓ prova della prensione: il paziente è invitato a prendere un bicchiere d'acqua e a portarlo alle labbra come se dovesse bere; si potranno notare la dismetria, la scomposizione del movimento e il tremore intenzionale

per gli arti inferiori:

- ✓ prova calcagno-ginocchio: deve essere compiuta sia ad occhi aperti che ad occhi chiusi
- ✓ prova calcagno-tibia strisciata: variante della precedente in cui il paziente deve strisciare con il proprio tallone lungo la cresta tibiale fino al dorso del piede

in presenza di un disturbo della coordinazione il bersaglio dell'azione motoria non è raggiunto (**dismetria**), oppure è raggiunto con troppa forza ed è superato (**ipermetria**), oppure ancora in vicinanza della meta l'atto motorio rallenta fortemente (**braditelecinesia**). Inoltre si potrà osservare anche un'indecisione iniziale, un rallentamento e una discontinuità del movimento.

2. Asinergia

scomposizione del movimento globale in più movimenti segmentali frazionati nel tempo; si può mettere in evidenza con diverse prove:

- ✓ invitando il paziente a toccare con la punta dei piedi un oggetto posto a circa mezzo metro dal suolo davanti al ginocchio, anziché assistere ad una simultanea flessione della coscia e della gamba si vede prima l'una e solo successivamente l'altra
- ✓ il paziente disteso sul letto a braccia incrociate non è in grado di mettersi seduto senza aiutarsi con gli arti superiori (tuttavia anche alcuni soggetti normali, soprattutto se anziani, hanno difficoltà a compiere questo movimento)

tutte le prove per saggiare la dismetria degli arti inferiori sono valide anche per mostrare la scomposizione dei movimenti

3. adiadococinesia

Configura l'incapacità di eseguire movimenti involontari rapidi e alternati; si mette in evidenza con le seguenti prove:

- ✓ pronazione-supinazione delle mani: se esiste adiadococinesia il paziente non riesce già dopo pochi movimenti a mantenere il ritmo e la alternanza della successione
- ✓ prova delle marionette

L'adiadococinesia può essere comunque messa in evidenza anche attraverso l'esecuzione di attività comuni, come battere le mani, scrivere a macchina, segnare il passo. La semeiotica sarà tanto più evidente se la lesione è unilaterale.

Di sono poi prove che permettono di mettere in evidenza tutti e tre i tipi di disturbi della coordinazione, ad esempio la scrittura, per la quale sono necessari movimenti alternati particolarmente fini.

Altri segni che si possono riscontrare in concomitanza con disturbi della coordinazione fanno parte dei sintomi cerebellari e includono: alterazioni del tono muscolare, ipostenia, tremori e disartria

1.3 ESAME DELLA FUNZIONE SENSITIVA

Alterazioni della sensibilità oggettiva

Comprendono il dolore, le parestesie e il prurito. Queste sensibilità si chiamano soggettive per la loro possibilità di manifestarsi anche senza uno stimolo.

Dolore

Il dolore è l'esperienza sensoriale ed emozionale sgradevole, associata a danno tissutale potenziale o reale. La **disestesia** è invece la sensazione dolorosa anormale accompagnata da parestesie. Il dolore ha caratteristiche insolite, è a puntura di spillo o a scossa elettrica, ed è sempre avvertito nel territorio di innervazione dei nervi interessati.

Per **iperestesia** si intende l'aumentata sensibilità ad uno stimolo, con abbassamento della soglia di percezione o aumento della risposta a quello stimolo. Si distingue:

- **Iperalgesia**: percezione sproporzionata in eccesso di uno stimolo doloroso, che viene riconosciuto correttamente ma in maniera abnorme

- **Iperpatia:** aumentata soglia allo stimolo doloroso, che non viene percepito come tale finché non superano una certa soglia o una certa frequenza. Allora, improvvisamente, gli stimoli sono percepiti come dolore molto intenso e con forte componente affettiva.
- **Allodinia:** percezione del dolore in risposta a stimoli non dolorosi (errore di valutazione di quantità dello stimolo).

Nell'ambito di un segmento midollare si verificano due fenomeni importanti:

- **Convergenza:** gli stimoli dolorosi provenienti da cute, muscoli e visceri di uno stesso neuromero convergono su uno stesso neurone, provocando fenomeni di dolore riferito, ad esempio dalla colecisti alla spalla destra. Non avviene il contrario (dalla cute all'organo) perché la rappresentazione cutanea è molto più estesa di quella viscerale, e la convergenza ha minor significato
- **Inibizione reciproca:** a livello spinale avviene il meccanismo del cancello, per il quale una stimolazione tattile del territorio periferico a cui è riferito il dolore provoca soppressione dello stimolo doloroso. Questo perché la conduzione tattile è più veloce e quando arriva lo stimolo doloroso trova il neurone spinale in periodo refrattario.

Il trasporto del dolore avviene, come accennato nell'1.1, tramite due sistemi, uno rapido o neospinotalamico e uno lento o paleospinotalamico. Il primo è diretto e va solo al talamo, con fibre A delta. Trasporta informazioni relative al dolore puntorio, trafittivo, a localizzazione molto precisa ed insorgenza rapida.

L'altro invece si scarica ai nuclei intralaminari del talamo, ma anche alla sostanza reticolare, e porta informazioni sul dolore sordo, urente, gravativo, ad esordio lento e poco localizzato (in una parola: viscerale). A causa delle sue connessioni sinaptiche, questo fascio scatena anche risposte emotive e reazioni istintive.

Il dolore ha anche dei sistemi discendenti di controllo, che sono principalmente due:

- **Sostanza grigia periacquedottale mesencefalica (GPA)**
- **Nucleo del rafe magno (NRM)**

Entrambe se eccitate inibiscono il dolore a livello spinale, ma le fibre del GPA funzionano per la maggior parte scaricandosi al NRM, e da qui scende una via rafe-spinale che forma il fascicolo dorso laterale spinale, e tramite neuroni inibitori si scarica a livello dei neuroni laminari del midollo che ricevono le afferenze dolorose dalla periferia.

Il mediatore di questa via inibitoria è la **serotonina**. A livello del GPA e del NRM sono presenti i recettori per gli oppioidi, che funzionano attivando questa via, e naturalmente per le endorfine, la "droga naturale" del SNC.

Queste vie possono attivarsi anche per particolari stati di stress psicologico o emozionale (ferito in azione che non si accorge di niente). La patologia centrale nasce dallo squilibrio di questi meccanismi di controllo e di sensibilizzazione.

→ **Dolore del SNP**

Il dolore provocato da patologie del SNP ha due caratteristiche, cioè può essere di tipo **disestesico** (ossia insolito come descritto prima) o **tronculare**.

Il primo dipende da scariche parossistiche dei nervi periferici in situazioni particolari, come ad esempio la rigenerazione di fibre nervose, è cronico e difficile da trattare.

Il dolore tronculare invece è un dolore dovuto all'attivazione di fibre dolorifiche dei "nervi nervorum", ossia le fibre che innervano il perinervio, a causa di una infiammazione o di una compressione. Il dolore **non è esteso al territorio di innervazione del nervo**, ma limitato al nervo stesso, che è dolente alla palpazione.

Le cause dei due tipi di dolore sono rappresentate nella tabella sottostante:

| DOLORE DISESTESICO | DOLORE DISESTESICO |
|-------------------------|---------------------------|
| Neuropatia diabetica | Lebbra con eritema nodoso |
| Sindrome di GB | Neuropatie compressive |
| Neuropatie da vasculiti | |
| Neuropatia erpetica | |
| Neuropatie traumatiche | |
| Neurinomi importanti | |

Esiste anche il **dolore dell'arto fantasma**, dovuto a processi infiammatori e rigenerativi del moncone nervoso, piuttosto frequente nei casi di amputazione dell'arto.

Dipende dalle scariche anomale che, a livello del SNC, si verificano nella corteccia somestesica in assenza di stimolazione periferica. L'arto viene percepito come in posizioni scomode o dolorose, talora si percepiscono crampi.

→ **Lesioni spinali**

nelle lesioni spinali, assieme agli altri disturbi della sensibilità, coesiste dolore persistente, di tipo urente o costrittivo. Gli stimoli periferici lo aggravano, ed è distribuito spesso alle parti distali degli arti inferiori. Si possono avere anche fenomeni neurovegetativi. La causa è i traumi, spesso a livello lombare.

→ **Dolore da lesione cerebrale**

In genere limitato a lesioni vascolari del SNC. Si può avere dolore nella sindrome talamica di Dejerine-Roussy (vedi sindromi talamiche), nella quale il dolore è persistente, esacerbato da stimoli tattili e può essere accompagnato da allodinia o da iperpatia. Si manifesta assieme ad ipoestesia e nella stessa zona di essa, e scompare dopo qualche tempo dall'ischemia.

Lesioni della via sensitiva prima o dopo il talamo possono dare sintomi analoghi, e prendono il nome di sindromi **pseudotalamiche**.

→ **Dolore della sclerosi multipla**

E' una cosa a sé per le sue peculiarità. In corso di questa malattia infatti compaiono numerose crisi dolorose parossistiche di vario tipo:

- Nevralgia trigeminale, non distinguibile da quella idiopatica
- Crisi toniche di contrazione agli arti, con dolori di tipo crampiforme (sono i più fastidiosi)
- Segno di Lhermitte (sensazione di scossa elettrica al corpo e agli arti in seguito alla flessione del capo)
- Dolori urenti parossistici
- Neurite ottica (spesso molto lieve)

Parestesie

Sensazioni anormali, spontanee o provocate, usualmente riferite come formicolii, punture di spillo, acqua che scorre, bendaggio, ma **senza dolore** (altrimenti sono disestesie).

Sono molto aspecifiche. Il meccanismo è legato ad una ipereccitabilità del nervo periferico che scarica anche in assenza di stimolazione dei recettori. Le cause prime sono moltissime, dalla banale compressione all'ischemia, alterazioni elettrolitiche o lesioni primitive del nervo.

I meccanismi che producono parestesie centrali sono molto più complessi, ma sempre in relazione a scariche neuronali anomale. Se nelle lesioni periferiche la distribuzione è sempre mono o poliradicolare, in quelle centrali è anomala e di solito interessa la bocca e le mani (territori di rappresentazione grandi).

Il **prurito** è una anomala sensazione che viene attenuata dal grattamento (le parestesie no) originata dalle fibre di piccolo diametro e origina dai nocicettori superficiali, specie nella zona di transizione fra cute e mucose.

Prurito e dolore a livello periferico viaggiano nelle medesime fibre e la loro distinzione è operata a livello centrale a seguito di connessioni con neuroni specializzati.

Alterazioni della sensibilità oggettiva

La sensibilità oggettiva è quella tattile e protopatica. Si può avere una varia combinazione di anestesia o ipoestesia a seconda dei tipi di sensibilità interessate:

- **Anestesia superficiale:** con conservazione di quella profonda (in genere lesioni periferiche)
- **Dissociazione siringomielica:** anestesia termodolorifica e conservazione della sensibilità profonda (lesione del fascio spinotalamico laterale)
- **Dissociazione tabetica:** anestesia della sensibilità profonda e tattile discriminata, e conservazione della superficiale (lesione dei cordoni posteriori)

- **Anestesia dolorosa:** abbastanza rara, anestesia di un territorio dove si sperimenta dolore.

Esame della sensibilità oggettiva

→ Superficiale

- **Tattile:** si esplora toccando leggermente la cute con un batuffolo di cotone o con setole. Si deve esplorare tutta la superficie corporea, faccia compresa
- **Dolorifica:** spillo. Si chiede se il paziente avverte la puntura, dove l'avverte e se in qualche zona l'avverte diversa da altre (più o meno intensa), se c'è un intervallo di tempo fra puntura e percezione dello stimolo.
- **Termica:** due provette una con acqua fredda (3-5 gradi) e una calda (48-40 gradi). Non si deve evocare dolore, ma solo stimolo termico quindi niente temperature estreme.

→ Profonda

- **Movimento e posizione:** la chinestesia e la batiestesia si esplorano muovendo le dita del piede del malato e chiedendogli se li sente muovere e in che posizione si trovano. L'alluce, più rappresentato a livello corticale, dà indicazioni migliori. La batiestesia si può esaminare anche mettendo un arto del paziente (ad occhi chiusi) in una determinata posizione, e chiedendogli di mettere l'altro in maniera simmetrica.
- **Vibratoria:** la pallestesia si esplora con diapason da 128 o 256 Hz facendo in modo che il paziente non oda il suono. Si pone il diapason vibrante su prominente ossee (rotule, malleoli, spine iliache) invitando il paziente ad informare se e per quanto tempo avverte lo stimolo.
- **Pressoria:** la barestesia si valuta con un peso (o con un apparecchio graduato che misura la pressione che esercita). Non è realmente importante.

→ Combinata (protopatica)

- **Discriminazione tattile:** differenziare due stimoli tattili somministrati a distanza nota e variabile con un compasso a due punte. Normalmente è di parecchi cm al dorso e pochi mm ai polpastrelli delle dita.
- **Discriminazione di due stimoli diversi:** vengono applicati due stimoli simultanei di natura diversa (in genere tattile o dolorifico) su due parti simmetriche del corpo, oppure dallo stesso lato in due zone distinte.
- **Topognosia:** si fa indicare al paziente, ad occhi chiusi, il punto in cui è stato stimolato
- **Grafestesia:** si disegnano con un oggetto smusso sulla cute della mano o delle cosce oggetti elementari e si chiede di riconoscerle
- **Stereognosia:** viene fatta prima con una mano sola (tutte e due le mani separatamente) e poi con entrambe. Si distingue nella capacità di riconoscere la materia (**ilognosia**) e la forma (**morfognosia**).
 - Ilognosia: oggetti duri o molli, lisci o rugosi, pesanti o leggeri ma di volume identico
 - Morfognosia: solidi geometrici

Sindromi sensitive topografiche

Sindrome periferica

L'interruzione di un nervo sensitivo o dei suoi tronchi periferici provoca anestesia nel territorio di distribuzione di quel nervo, e spesso nelle lesioni troncolari si associa anche dolore.

Se c'è una lesione diffusa (polineuropatie o malattie del primo neurone sensitivo) si ha in genere **anestesia a calza**, che inizia distalmente agli arti e procede lentamente verso il corpo cellulare.

Sindrome radicolare

Nella lesione di una radice sensitiva si osserva ipo o anestesia in tutto il dermatomero corrispondente. Due definizioni che all'esame fanno comodo:

- **Dermatomero:** area cutanea alla cui innervazione sensitiva provvedono la radice posteriore, il ganglio e il metamero midollare corrispondente.
- **Metamero:** sezione di midollo in cui hanno origine le radici anteriori, e che viene sperata dalle altre con due piani ideali passanti per il filamento superiore di ogni radice.

Tuttavia almeno 3 segmenti midollari partecipano alla innervazione di uno stesso metamero (perché le radici ricevono collaterali dai metameri vicini), è difficile stabilire i limiti netti dell'area interessata. Inoltre i

dermatomeri sono più estesi per la sensibilità tattile che per quella termica: una singola radice infatti, se viene lesa, da disturbi termici e in misura minore quelli tattili, poiché l'innervazione collaterale della altre radici compensa.

Sindrome midollare

- **Lesione laterale del midollo:** sezione del fascio spinotalamico, con turbe della sensibilità termicodolorifica. A causa della rappresentazione somatotopica, la lesione è prima a carico delle regioni distali
- **Lesione anteriore:** compressione delle colonne posteriori contro il rachide, turbe della sensibilità profonda tipo "tabe dorsale". In genere infatti si tratta di lesioni compressive da neoplasie
- **Lesioni centrali:** sono lesioni da cause interne al midollo che interessano le vie spinotalamiche con anestesia da dissociazione siringomielica.
- **Sezione midollare completa:** anestesia superficiale profonda oltre naturalmente deficit motori e degli sfinteri
- **Emisezione spinale (sindrome di Brown-Séquard):** deficit motorie e turbe della sensibilità profonda omolaterali (il fascicoli posteriori si incrociano nel bulbo) anestesia termicodolorifica e tattile controlaterale, ma 2-4 dermatomeri sotto la lesione.

Sindromi del tronco encefalico

Vedi apposito capitolo

Sindromi talamiche

Lesione dei nuclei VPL e VPM . In questi nuclei c'è una distribuzione somatotopica (arto inferiore, tronco, mano, faccia da laterale a mediale).

Il disturbo è controlaterale, in genere alla mano e alla bocca. Le sensibilità colpite sono quelle profonde e discriminative, mentre la tattile protopatica e la termicodolorifica sono meno alterate. Si innalza la soglia sensitiva e anche il tempo di percezione dallo stimolo è prolungato. Si hanno anche dolori continui con forte componente emozionale.

Si ipotizza che la lesione talamica sospenda l'inibizione sulle vie paleospinotalamiche che proiettano ai nuclei posteriori e intralaminari.

Sindromi corticali

L'area somestesica primaria ha una sua rappresentazione somatotopica, e inoltre anche un fenomeno di convergenza per cui un singolo neurone corticale può ricevere segnali da più neuroni sensitivi.

Le turbe derivate da lesioni dell'area primaria sono controlaterali, predominano alla faccia e alle mani e ai piedi. Esistono anche importanti alterazioni di tipo chinestesico e batiestesico e turbe della sensibilità discriminativa.

CAP 2 MALATTIE VASCOLARI CEREBRALI

Le malattie di questo tipo sono la causa più comune di malattia neurologica e di morte in proporzione all'età. 12% dei decessi, 6% della spesa sanitaria, interessano il 15% dei pazienti in età lavorativa.

I quadri clinici fondamentali sono tre:

- **Ictus:** esordio improvviso di deficit neurologici focali o diffusi di durata superiore a 24 ore, di origine vascolare (80% infarto cerebrale, 15% emorragie cerebrali, 5% emorragie subaracnoidee)
- **Attacco ischemico transitorio (TIA):** deficit focale di durata inferiore alle 24 ore di natura vascolare ad origine embolica o trombotica.
- **TIA protratto:** deficit focale ad esordio improvviso che regredisce dopo 1-3 settimane; non sempre c'è una regressione completa ma le alterazioni che rimangono sono prive di conseguenze funzionali gravi. Si chiamano anche **RIA** (reversible ischemic attack) o **RIND** (reversible ischemic neurological deficit)

Esiste anche la demenza multininfartuale o vascolare, che viene però considerata come una malattia trattabile con le altre demenze.

L'epidemiologia è strettamente legata all'età: 75% dei casi su soggetti oltre 65 anni, 50% su oltre 70 anni.

Prevalenza circa 600/10⁵, incidenza 2/1000 anno.

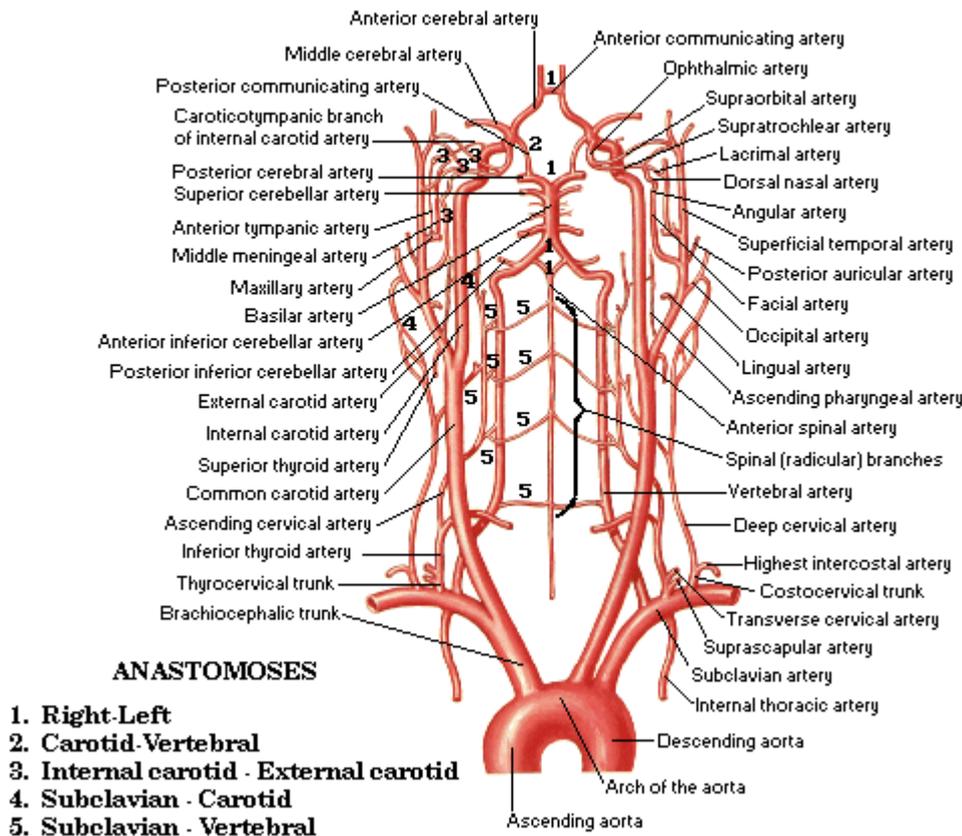
Mortalità variabile dal 15 al 40%.

Fattori di rischio:

- Età
- Ipertensione
- Fumo, obesità, diabete mellito, alcolismo
- Cardiopatie ischemiche, valvulopatie
- Progresso TIA → successivo ictus

2.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL CIRCOLO CEREBRALE

Arteries to Brain Schema



Durante un evento vascolare cerebrale è importante valutare la presenza di **circoli collaterali** e le condizioni del **flusso ematico**:

- Parametri emoreologici, specie viscosità
- Spinta cardiaca
- Resistenze periferiche

Fisiologia

Il cervello è vascolarizzato da due sistemi indipendenti a destra e a sinistra, il sistema anteriore e il sistema posteriore. Si tratta quindi di quattro tronchi arteriosi, (tre in realtà perché le due vertebrali si uniscono nella basilare comune) comunicanti con un sistema equalizzante di distribuzione che è il **poligono del Willis**.

Il circolo anteriore è responsabile dell'80% della perfusione (40% ogni carotide), quello posteriore del 20%.

Il flusso è estremamente elevato: pur essendo il 2% del peso, il cervello consuma il 20% dell'ossigeno e del glucosio, e non ha una riserva energetica; riceve il 15% della portata cardiaca. L'estrazione di ossigeno in condizioni basali è del 50%; il fabbisogno di ossigeno e glucosio è maggiore nella sostanza grigia che nella bianca, e di conseguenza anche il flusso è diverso (80 ml/100g/min contro 50 della bianca).

Il circolo cerebrale è mantenuto in condizioni di piena autonomia con un meccanismo di autoregolazione che consente di mantenere inalterato il flusso al variare della pressione sistemica, e di adattarlo localmente alle variabili esigenze metaboliche di aree cerebrali impegnate in compiti specifici.

In pratica questo sistema funziona fino a valori di P compresi fra 40 e 160 mmHg: al di sotto si ha ischemia, al di sopra edema.

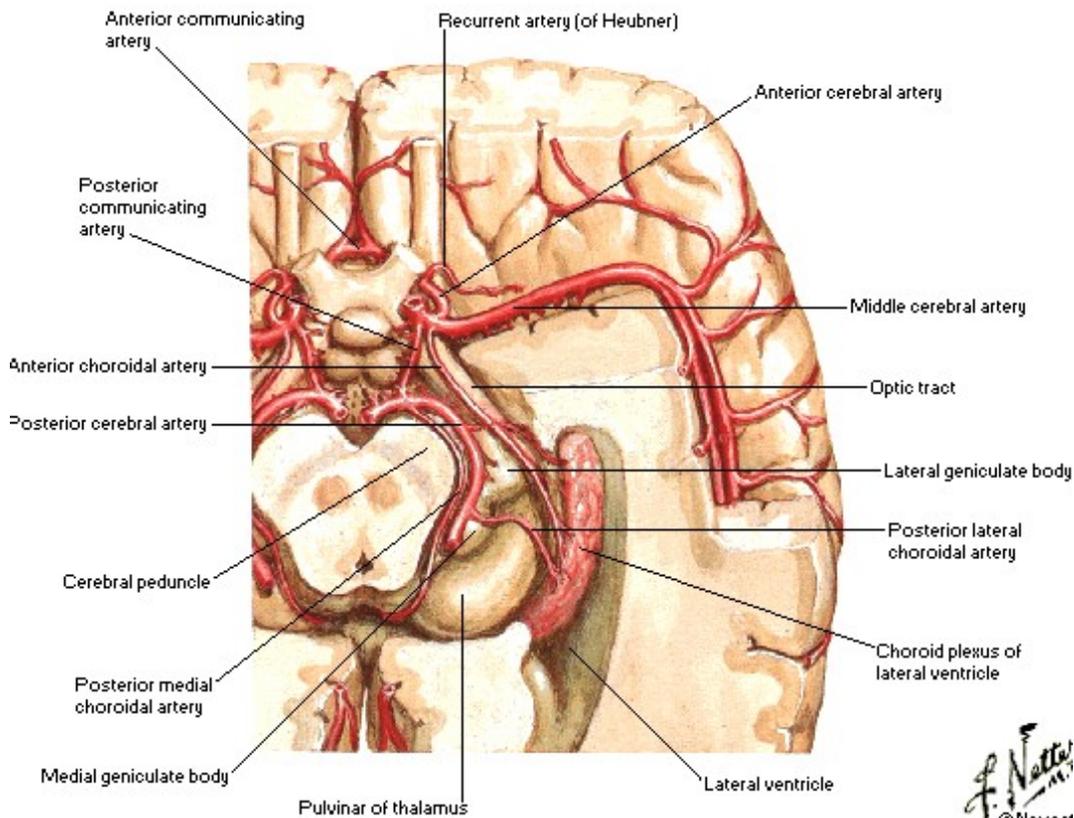
Questo è ottenuto tramite la variazione delle **resistenze arteriolari**.

I parametri emodinamici cerebrali possono essere misurati in vivo con la PET, che consente di valutare:

- Estrazione di ossigeno
- Flusso ematico
- Volume ematico cerebrale
- Consumo di ossigeno

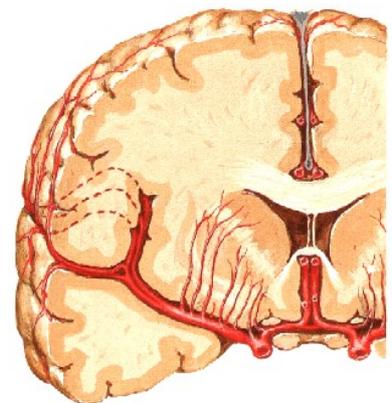
Circolo

La carotide interna attraversa il canale nell'osso temporale e si divide in quattro rami maggiori:

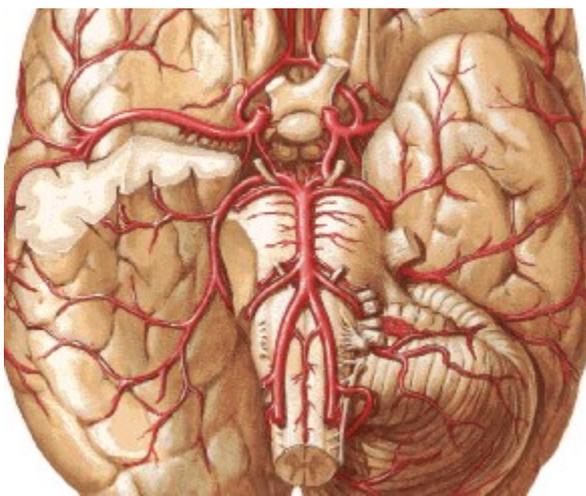


- **Arteria cerebrale anteriore (ACA):** decorre lungo la scissura fra i due emisferi, seguendo il profilo della volta cranica, in continua comunicazione tramite rami anastomotici con quella dello stesso lato. Il primo di questi rami si chiama **ramo comunicante anteriore** che fa parte del poligono del Willis. Il suo territorio di distribuzione comprende tutta la zona interemisferica del lobo frontale, e tutta l'area superiore lungo la scissura degli altri emisferi, compreso il corpo genicolato.

- **Arteria cerebrale media (ACM):** ramo maggiore, decorre lateralmente rispetto al piano di divisione della carotide interna, e si occupa della vascolarizzazione di tutta la parte laterale dei lobi cerebrali. I suoi rami perforanti forniscono la vascolarizzazione per i nuclei del putamen, del pallido e della capsula interna



- **Arteria coroidea anteriore (AChA):** decorre lungo il tratto ottico, irrorando principalmente questo, l'ippocampo, la coda del caudato, l'amigdala, parte del globo pallido, la capsula interna e fornendo i rami per i plessi coroidei.



- **Arteria comunicante posteriore (ACP):** fornisce un ramo a destra e a sinistra del poligono del Willis.

Le due **vertebrali** entrano dal forame magno del cranio, si uniscono insieme a formare il tronco comune

dell'arteria **basilare**, che decorre lungo la superficie ventrale del ponte fino ai peduncoli cerebrali, e in questo tratto da diversi importanti rami.

Tre prima della fusione delle due vertebrali:

- **Arterie spinali anteriori**: si fondono con le corrispondenti dell'altro lato e irrorano il midollo ventrale
- **Arterie spinali posteriori**: fanno la stessa cosa e irrorano il midollo posteriore
- **Arterie cerebellari postero-inferiori**: irrorano la gran parte del verme e dell'emisfero cerebellare omolaterale, e anche il plesso coroideo del IV ventricolo.

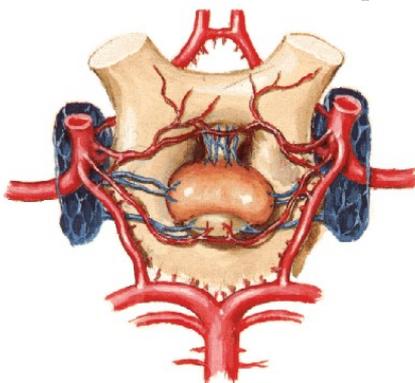
L'arteria basilare una volta riunita da piccoli rami per il ponte e altre tre coppie di arterie maggiori:

- **Arterie uditive interne**
- **Arterie cerebellari antero-inferiori**
- **Arterie cerebellari superiori**

Il tronco comune della basilare termina dividendosi a T nelle due **arterie cerebrali posteriori** che oltre a formare il lato inferiore del poligono del Willis si prolungano fornendo rami corticali per i lobi temporali e occipitali, per le pareti del III ventricolo, del talamo e dell'ipotalamo.

→ Poligono del Willis

Si tratta di un sistema anastomotico che mette in comunicazione il circolo anteriore con quello posteriore, permettendo l'equilibratura delle pressioni e probabilmente l'adattamento della resistenza vascolare arteriolare alle variazioni della pressione sistemica.



E' formato dai rami che abbiamo visto prima, e precisamente, a cominciare dal lato anteriore:

- Arteria cerebrale anteriore di destra
- Ramo comunicante anteriore
- Arteria cerebrale anteriore di sinistra
- Carotide interna di sinistra (zona della divisione)
- Arteria comunicante posteriore di sinistra
- Arteria cerebrale posteriore di sinistra

Il circolo continua con le corrispondenti arterie di destra fino a tornare alla arteria cerebrale anteriore di destra.

Questo quadro "normale" è presente solo nel 50% dei soggetti, e vi possono essere numerose anastomosi alternative classicamente distinte in "pre-Willis" e "post-Willis" a seconda della loro posizione.

Infine in tutto il cervello sono presenti aree, localizzate al limite della zona di distribuzione delle arterie principali, dette **aree di confine**, dove il flusso ematico è soggetto più che altrove alle variazioni della pressione sistemica.

In queste zone si possono creare dei danni legati ad episodi di improvvise ipotensioni sistemiche; le zone interessate, più frequentemente quelle intorno al territorio delle arterie cerebrali anteriori, medie e inferiori, variano molto da individuo a individuo.

Biochimica dell'ischemia

Se la P di perfusione sistemica si abbassa al di sotto dei valori di compenso, abbiamo inizialmente una vasodilatazione massimale delle arterie cerebrali. Successivamente, il flusso diventa dipendente dalla P, e ulteriori riduzioni di questa non vengono compensate dall'aumento di flusso.

Si attraversa quindi la fase dell'**oligoemia**, nella quale l'estrazione di ossigeno aumenta progressivamente fino a raggiungere il 100%. Ulteriori diminuzioni della P non possono essere in alcun modo compensate, e allora si ha l'ischemia acuta.

Infatti il cervello ricava energia soltanto dal metabolismo ossidativo del glucosio, e la consuma immediatamente, quindi ogni alterazione della perfusione si riflette immediatamente sulla funzione cellulare. Calcolando valori medi fra la sostanza grigia e la bianca, si ha:

- Sopra a 50 ml/100g/min: adattamento delle resistenze arteriose ai valori pressori, funzione normale
- Fra 50 e 20: aumento dell'estrazione di ossigeno dal circolo, funzione normale
- Sotto 20: ischemia, funzione reversibilmente ridotta

A seconda della gravità della riduzione del flusso al di sotto dei 20 ml/100g/min si ha un tempo di sopravvivenza diverso delle cellule, dopo il quale i danni diventano irreversibili: riduzioni di flusso di poco al di sotto della soglia di ischemia permettono una sopravvivenza di alcune ore, altrimenti per flusso nullo o quasi, le cellule sopravvivono pochi minuti.

Le cellule che ricevono un flusso poco al di sotto della soglia ischemica sono in genere quelle situate alla periferia del territorio che compete al vaso occluso: in queste zone infatti è presente un certo circolo collaterale dovuto alle arterie vicine, pervie, che permette la sopravvivenza delle cellule come nel miocardio ibernato.

Queste aree sono dette di **penombra ischemica**. Questo sono responsabili di **deficit focali reversibili**, ossia sono il substrato fisiopatologico del TIA, mentre le aree del tutto compromesse sono il substrato dello stroke.

Un altro fenomeno è la **diaschisi**, ossia la riduzione del metabolismo energetico e della funzione in aree corticali sane e lontane dalla zona ischemica: questo è dovuto alla improvvisa scomparsa dei segnali che provenivano dalle zone ischemiche, che comporta una transitoria situazione di ipostimolazione nelle aree diaschitiche.

→ Alterazioni biochimiche delle cellule neuronali ischemiche:

- **Acidosi:** punto critico per il passaggio fra danno reversibile e irreversibile. Finché il pH è normale sono possibili la regolazione degli ioni, dei neurotrasmettitori e il flusso di ossigeno cellulare. L'aumento di acido lattico, derivato dalla glicolisi anaerobia che si attiva in assenza di ossigeno, abbassa il pH e altera i sistemi enzimatici che permettono la sopravvivenza cellulare.
- **Rilascio di neurotrasmettitori:** conseguenza dell'acidosi. Le sinapsi sono le prime strutture a danneggiarsi; le catecolamine e la serotonina rilasciate riducono ulteriormente il flusso agendo localmente come vasocostrittori, mentre nel neurone aumentano l'attività ischemica contribuendo a danneggiare ulteriormente le riserve energetiche già compromesse.
- **Rilascio di calcio:** le pompe per il calcio consumano molta energia. In condizione ischemiche questo non è possibile e quindi si ha una notevole salita della concentrazione di calcio libero, con liberazione dei neurotrasmettitori e attivazione di enzimi litici che distruggono la cellula
- **Danni da ri-perfusione:** nelle aree ischemiche la perfusione è dipendente dalla pressione; la brusca riapertura del vaso può provocare un edema vasogenico imponente in un tessuto in cui l'elasticità e la resistenza sono compromesse, e portare all'emorragia. Inoltre possono essere dannose alte tensioni di ossigeno in neuroni che non li utilizzano appieno (anioni superossido).
- **Edema cerebrale ischemico:** sia vasogenico che citotossico, per compromissione dell'endotelio e delle pompe di membrana delle cellule.

2.2 Ictus (Stroke)

Comparsa improvvisa di una sindrome neurologica focale da causa vascolare di durata superiore alle 24 ore (inferiore alle 24 ore si parla di TIA).

L'ictus può essere ischemico o emorragico, mentre il TIA è soltanto ischemico¹

→ **Il TIA protratto (RIND) è una definizione che non è più in uso e non è riconosciuta da Gallai.**

La clinica delle forme ischemiche o emorragiche di ictus non è differente e l'unica forma di diagnosi differenziale è data dalla TC.

Eziologia

Malattia dei piccoli vasi

Patologia tipica di pazienti con i seguenti fattori di rischio:

¹ In realtà esistono alcune forme di emorragia che danno una sintomatologia transitoria. Sono rare e prendono il nome di **emorragie parenchimali con sintomatologia transitoria**.

- Et 
- Sesso
- Fumo
- Ipertensione
- Diabete
- Iperlipidemia
- Familiarit 

Questi fattori inducono a lungo termine una necrosi fibrinoide della parete arteriolare con formazione di ispessimento (ialinosi); la lesione anatomopatologica corrispondente   un infarto di dimensioni ridotte (circa 1 cm) che prende il nome di **lacuna**.

Un infarto multilacunare dei territori irrorati dalle arterie penetranti nel parenchima   l'evoluzione naturale di questo quadro.

Malattia dei grandi vasi

Interessa i vasi extracranici (carotidi) o intracranici (ACM, ACA, basilare); la patogenesi   legata alla presenza di lesioni ateromatose, con tutti i fattori di rischio che la provocano.

Le aree fisiologiche di accumulo lipidico sono le biforcazioni delle carotidi, le diramazioni e le tortuosit  come il sifone carotideo.

Le lesioni ischemiche sono pi  grandi degli infarti lacunari, e sono provocate dalla formazione di trombi sulle placche con varie modalit :

- Formazione di una occlusione graduale
- Propagazione del trombo fino all'occlusione di una diramazione di minor carico
- Frammentazione del trombo con embolia multipla

Oltre all'embolo, si pu  avere anche una emorragia nella placca che diventa rapidamente occlusiva.

Embolia da causa cardiaca

Causa frequente nell'et  giovanile, riconosce come fattori di rischio:

- IMA pregresso
- Ipocinesia cardiaca (fibrillazione atriale)
- Endocardite
- Tumori del cuore
- Protesi vascolari
- Stenosi valvolari
- Fibrillazione atriale
- Aneurismi ventricolari
- Anomalie congenite con inversione dello shunt (embolia paradossa)

Gli accertamenti diagnostici hanno il duplice scopo di fare diagnosi di natura della lesione cerebrale (emorragia o ischemia) e di scoprire l'eziopatogenesi della malattia di base.

Arteropatie displastiche

Vasculiti, infiammazioni vasali acute e croniche, fibrodisplasia delle arterie sono cause rare e presenti soprattutto in soggetti giovani (60% degli ictus giovanili, comunque rari)

Si ha proliferazione della parete delle arteriole seguita da necrosi e da fibrosi, che restringe il lume dei piccoli vasi.

In alcuni casi si formano anche aneurismi e fissurazioni della parete.

Fattori di rischio sono:

- Anomalie della coagulazione (anticorpi antifosfolipidici lupici, anomalie della proteina C e S)
- Abuso di stupefacenti
- Vasculiti autoimmuni
- Patologia mitocondriale (MELAS)

- CADASIL (malattia con episodi giovanili di emicrania con aura, TIA, ictus recidivanti, demenza infartuale)

Diagnosi

I quadri clinici dell'ictus e del TIA non hanno niente di patognomonic.

Il primo esame è la **TC**, eventualmente affiancata dalla **RM** che permette di valutare precisamente la natura della lesione.

Una volta accertata questa, si devono fare esami per valutare la patogenesi dell'accidente vascolare.

Si eseguono quindi:

- Ecodoppler carotideo e dei vasi sopraortici
- Doppler transtoracico per escludere cause vascolari
- Ecocardiografia

L'angiografia cerebrale non si fa di solito nei pazienti normali in quanto provoca rischi inutili, ed è riservata ai casi chirurgici con sospetto aneurisma disseccante.

I parametri di laboratorio che si muovono sono:

- Leucocitosi neutrofila (reazione all'infarto)
- LDH, CPK, transaminasi (enzimi tissutali)
- Proteina C, S e fattore III (patologia della coagulazione)
- Autoanticorpi in particolari anticoagulante lupico, anti DNA, anti endomisio
- HBs-Ag
- Omocisteina

Sindromi cliniche

La sintomatologia e le conseguenze variano in relazione alla zona nella quale c'è stato l'evento, ma ci sono alcuni punti in comune.

Il quadro clinico è sempre caratterizzato da un esordio improvviso di un deficit neurologico focale, completo fin dall'inizio oppure parziale e in seguito aggravantesi.

Tale deficit può rimanere per diverso tempo o per sempre, oppure risolversi in genere entro 12-24 ore.

Picco di incidenza nelle prime ore del mattino e dopo pranzo (raramente la notte); dopo 24-96 ore il quadro in genere è stabilizzato: a questo punto si possono distinguere le varie forme cliniche legate alla topografia della lesione.

Occlusione anteriore o carotidea

→ **Completa**

Improvvisa emiparesi o emiplegia controlaterale alla lesione, che interessa almeno tre dei due segmenti corporei (faccia, arto superiore, arto inferiore). Accompagnata da:

- Emianopsia laterale omonima
- Afasia (emisfero dominante) / emisomatoagnosia ed emidisattenzione (emisfero non dominante)
- Impossibilità a ruotare gli occhi verso il lato opposto alla lesione

→ **ACM**

La ACM si può occludere in tre punti: nelle arterie perforanti che irrorano la capsula interna, nel ramo superiore o nel ramo inferiore nel quale si divide.

Arterie perforanti

- Non si hanno mai sintomi corticali (afasia eccetera)
- Una sola provoca un infarto lacunare anche asintomatico
- Quadri variabili che variano dalla asintomaticità alla sindrome extrapiramidale acuta (corea) fino alla presenza di gravi deficit sensitivo motori
- L'occlusione di tutte le arterie porta sempre ad un infarto striato capsulare

Ramo superiore

- Afasia di Broca
- Impossibilità di ruotare orizzontalmente gli occhi
- Deficit facio-brachiale motorio sensitivo (l'arto inferiore non è coinvolto, in quanto il suo territorio somatotopico motorio è di competenza dell'ACA)

Ramo posteriore

- Afasia di Wernicke
- Emianopsia controlaterale omonima
- Emidisattenzione ed emisomatoagnosia

→ **ACA**

Deficit prevalente, e talora isolato, dell'arto inferiore controlaterale, eventualmente accompagnato da disturbi sensitivi o da afasia. Nelle forme monolaterali è raro, ma se sono interessate tutte e due le arterie è frequente il verificarsi di una sindrome frontale.

Questa è caratterizzata dall'assenza di progettualità, disattenzione, aforismo, disturbi degli sfinteri di tipo ritenzione per la mancata percezione degli stimoli periferici.

Occlusione posteriore o basilare

Sintomatologia da lesione del lobo occipitale, del talamo e del cervelletto, oltre che del tronco encefalico.

→ **ACP**

Il ramo superficiale va al lobo occipitale, i rami perforanti al talamo.

L'occlusione completa provoca:

- Emianopsia laterale omonima: nella occlusione dell'ACM questa è completa, mentre nell'ACP si ha risparmio della fovea che ha una doppia rappresentazione
- Sindrome sensitivo motoria controlaterale soprattutto quando sono interessati i rami che portano sangue a nuclei VPL del talamo, che ritrasmettono la sensibilità periferica alla corteccia
- Emianestesia completa di grado variabile

Interessamenti estesi del talamo si ha una sindrome complessa con disturbi della coscienza, apatia, allucinazioni visive, deficit della motilità oculare, afasia, amnesia e disturbi visivi.

→ **Interessamento cerebellare**

- Vertigine, nausea, disturbi dell'equilibrio
- Atassia statica e segmentale, ipsilaterale alla lesione
- Disartria

→ **Occlusione completa della basilare**

- Quadro clinico drammatico con coma, tetraplegia e paralisi respiratoria fino al coma.

L'interessamento delle arterie che irrorano il tronco da origine ad una particolare sintomatologia definita **sindrome alterna**.

L'importanza di questa sindrome nasce anche dal fatto che spesso il quadro drammatico della occlusione basilare completa è da essa preceduto, e quindi si può in una certa misura programmare un intervento precoce.

Si chiama alterna perché vengono colpiti i primi motoneuroni dei segmenti cortico-spinali con interessamento controlaterale (la decussazione di questa via è più in basso) e i secondi motoneuroni dei nervi cranici, con interessamento omolaterale.

A seconda dell'altezza della lesione si distinguono tre tipi di sindrome:

- **Sindrome di Weber:** mesencefalo. Deficit del III nc omolaterale (ptosi dell'occhio in basso e all'esterno) e lesione del fascio piramidale (disturbi controlaterali)
- **Sindrome di M. Gluber:** pontina ventrale. Deficit del VII nc (paralisi periferica) e del VI nc (paralisi dell'abduzione → diplopia) omolaterali, lesioni piramidale (emiparesi ed emiplegia controlaterali)

- **Sindrome di Wallenberg:** forma frequente, bulbare laterale. Deficit omolaterale del glossofaringeo (disfagia da paralisi tonsillare e del vello pendulo) vago (disfonia) e nucleo bulbare del trigemino (deficit sensitivo); deficit controlaterale delle fibre sensitive spinotalamiche (ipoestesia termodorifica), vertigini rotatorie oggettive da compromissione dei nuclei vestibolari e delle connessioni cerebellari tramite il peduncolo inferiore, sindrome di Bernard Horner

La sindrome di Weber e di Gluber riconoscono come causa la stenosi severa dei rami perforanti del tronco basilare, quella di Wallenberg l'occlusione della vertebrale o dell'arteria cerebellare postero inferiore.

Sindromi lacunari

Le lesioni lacunari sono silenti nel 60-80% dei casi. Quando si manifestano lo fanno con alcuni quadri caratteristici:

- **Emiparesi motoria pura:** deficit motorio esteso a due segmenti su tre, determinato da una lesione della capsula interna o del piede del ponte.
- **Emianestesia pura:** in genere da lesione del talamo
- **Ictus sensitivo motorio:** deficit motorio e sensitivo di un emilato corporeo o parte di esso. Determinato da una lesione talamica o del nucleo lenticolare, meno di frequente della corona radiata
- **Emiparesi atassica:** lieve paresi motoria, associata ad atassia evidente dell'arto superiore con positività alla prova indice naso. Braccio posteriore della capsula interna.
- **Disartria della mano goffa:** lieve impaccio dei movimenti della mano accompagnata da disartria. Si tende a considerarla parte della sindrome precedente

Terapia

Profilassi

→ Primaria

Prima dell'ictus si può fare una correzione dei fattori di rischio modificabili. Una stenosi carotidea viene trattata con antiaggreganti se minore del 60%, altrimenti si valutano l'opportunità di un intervento.

Fibrillazione atriale cronica o parossistica: paziente di meno di 65 anni che non avuto stroke e non presenta altri fattori di rischio è sufficiente fare un antiaggregante; altri fattori associati o età avanzata si devono usare gli anticoagulanti orali.

Antiaggreganti utilizzati:

- Aspirina 100-300 mg
- Clopidogrel 75 mg/die (alto costo)
- Ticlopidina 250 mg X2/die (simile al precedente ma meno costoso, può dare neutropenia)
- Associazione aspirina (50-100 mg) più dipiridamolo

Nel paziente portatore di malattia dei piccoli vasi si fa una profilassi con antiaggreganti piastrinici.

→ Secondaria

Nel paziente che ha avuto già l'ictus la valutazione con la TC deve precedere qualunque scelta terapeutica. Una TC negativa in fase precoce è indicativa di ischemia, in quanto la emorragia si vede all'inizio.

A seconda del tempo trascorso dall'insorgenza della sintomatologia: se è minore di tre ore una riperfusione porta a recupero funzionale e si usano i vTP-A a 1,1 mg/Kg più eventuali farmaci neuroprotettivi: questi bloccano la diffusione del calcio e la formazione di radicali liberi nella zona ischemica, e vengono utilizzati in genere monosialogangliosidici di seconda e terza generazione

Dopo le tre ore si evita la riperfusione che è dannosa, e l'infarto ischemico può diventare secondariamente emorragico.

Altre controindicazioni alla fibrinolisi sono:

- Uso di anticoagulanti con INR 2-3
- Ictus molto grave con paziente in coma
- Ipertensione grave; la pressione va abbassata solo in particolari circostanze, in quanto l'ipertensione mantiene la perfusione

La valutazione dei benefici della riperfusione tardiva (comunque entro 6 ore) viene fatta attraverso l'analisi del mismatch fra RM di perfusione la RM di ischemia: se la zona necrotica è significativamente minore di quella non perfusa, allora i benefici di una riperfusione anche tardiva sono notevoli.

Terapia specifica

Nella **malattia dei grossi vasi** entro le tre ore si fa endoarteriectomia d'urgenza, se sussistono controindicazioni ASA fino a dopo l'intervento chirurgico in elezione. Oltre a questo si dà Warfarin (INR 2-3)

Nella **cardioembolia** dopo le tre ore in caso di ictus lieve si danno anticoagulanti (eparina sodica 2.500.000 UI in bolo più 1.000 UI/h mantenendo il PTT a 2-2,5 volte il normale) ed eparina con INR ottimale fra 2 e 3 per prevenire le frequenti recidive.

Se invece l'ictus è grave l'iter precedente causa facilmente emorragie e quindi si danno **antiaggreganti** per almeno 15 giorni, e si danno gli anticoagulanti, più efficaci, solo dopo la conferma che la lesione cerebrale si è stabilizzata (alla TC).

Il **TIA** si tratta in fase acuta come l'ictus, quando invece è già regredito si tratta come l'ictus lieve.

Da **dissecazione**: terapia analoga a quella dell'ictus da cardioembolia lieve, ma per 6-12 mesi, poi antiaggreganti. Se la dissecazione non è traumatica ma secondaria a patologia autoimmune si tratta la malattia di base con gli steroidi.

Da **causa indeterminata**: terapia aspecifica con anticoagulanti. Se il paziente è minore di 45 anni si fa terapia solo fino alla 5° ora, dopo di che se non ci sono stati altri attacchi il rischio è simile alla popolazione generale. Se invece il paziente ha più di 45 anni si prosegue la terapia a vita.

Terapia di supporto

- Diminuzione della temperatura corporea fino all'ipotermia (diminuisce il danno cronico). Viene fatto con paracetamolo
- Correzione dell'iperglicemia (frequente reazione all'insulto del sistema nervoso) per limitare l'acidosi
- PA: l'ipertensione è un normale riflesso all'ostruzione e non va abbassata se non è superiore a 230/130, o nei cardiopatici, o nei pazienti candidati alla fibrinolisi (la perfusione qui è garantita dalla trombolisi stessa).
- Infiammazione con edema perilesionale (sia vasogenico che citotossico). Si dà mannitolo al 10% in bolo da 100 cc /5-6 gg a scalare. Si può usare anche il glicerolo e va fatto quando la TC mostra edema e vi sono alterazioni della coscienza.

Prognosi

Mortalità media del 15-20%, invalidità residua nel 40% dei casi. Esiste un quadro importante che è quello dell'ictus ingrediens o progressivo, che porta ad un notevole peggioramento della mortalità (fino al 40%).

L'origine di tale peggioramento risiede soprattutto nell'estensione progressiva del trombo all'interno della carotide o dell'arteria basilare, con graduale ostruzione dei vasi collaterali ed estensione dell'area infartuata.

2.3 TIA

L'attacco ischemico transitorio è un deficit neurologico focale di durata inferiore alle 24 ore (la metà si risolve entro 1 ora, il 90% entro 4 ore).

Poiché però il termine operativo è di tre ore, è impossibile attendere per valutare l'evoluzione del quadro clinico.

I disturbi e i sintomi riferiti sono ovviamente diversi a seconda che sia interessato il territorio anteriore o quello posteriore, ma spesso questi sono risolti al momento dell'indagine clinica e quindi diventa difficile stabilire la zona del TIA (mentre nello stroke i sintomi rimangono).

Il **TIA anteriore** è caratterizzato da disturbi del visus omolaterali. Ci sono deficit focali con ipostenia o pesantezza di un arto, o di una emifaccia, fino all'intero lato corporeo controlaterale.

Ci possono essere disturbi sensitivi in associazione con quelli motori.

Talvolta viene riferita afasia, e la cefalea è presente nel 30% dei casi.

Il **TIA posteriore** si caratterizza con vertigini, diplopia verticale o orizzontale, disartria, atassia, deficit motori e sensitivi di uno o più arti fino alla paresi completa di tutti gli arti.

Il TIA può essere prodotto anche da patologie diverse dal disturbo ischemico, e a volte si pongono problemi di diagnosi differenziale con la crisi epilettica parziale o una emicrania senza cefalea, solo con aura. Altre volte disturbi elettrolitici possono simulare deficit neurologici focali.

La TC e la RM sono negative nel TIA;

Esami di complemento sono:

- Ricerca di patologie aterosclerotiche tramite doppler
- ECG Holter per evidenziare una FA
- Ecografia transesofagea per evidenziare embolismo cardiaco.

2.4 EMORRAGIA CEREBRALE

Si definisce uno stravasamento di sangue nel parenchima cerebrale, eventualmente esteso anche allo spazio subaracnoideo o ai ventricoli.

L'esordio clinico è indistinguibile dall'ictus, con una insorgenza improvvisa di deficit focale e spesso seguita da perdita di coscienza.

Si ha una incidenza di circa $\frac{1}{4}$ rispetto agli ictus ischemici.

Tipicamente avviene nelle strutture profonde attorno al nucleo lenticolare (emorragia putaminale) ma può interessare qualsiasi struttura; le emorragie in sedi atipiche sono in genere legate all'ipertensione.

Eziologia

- **Iperensione arteriosa:** prima e più importante causa, molto probabilmente legata alla continua tensione della parete delle arteriole cerebrali che provoca degenerazione intimale e della media, con ialinizzazione delle arteriole fino alla necrosi fibrinoide.
- **Malformazioni venose:** aneurismi, angiomi. Causa frequente nel giovane non iperteso
- **Angiopatia amiloide:** frequente in soggetti anziani non ipertesi, associazione con la malattia di Alzheimer.
- **Tumori cerebrali:** specialmente glioblastomi e metastasi di carcinoma bronchiale.
- **Emorragia conseguente ad infarto cerebrale:** circa nel 30-40% dei casi di infarto avviene un modesto sanguinamento di scarso significato clinico, ma nel 2-10% si ha una emorragia con peggioramento della sintomatologia e anche decesso. Il rischio è più elevato negli infarti di origine cardioembolica e aumenta con l'uso di anticoagulanti orali.
- **Coagulopatie:** in genere di natura iatrogena.
- **Trattamento con aspirina:** incidenza bassa ma comunque maggiore dei controlli non trattati

Clinica

I sintomi compaiono all'improvviso in un soggetto in attività, con rapido e progressivo peggioramento.

Cefalea, vomito, perdita di coscienza sono frequenti ma non assoluti. E' invece sempre presente la presenza di un deficit focale improvviso. Il sanguinamento dura in genere diversi minuti, a volte anche ore.

Anche qui la sintomatologia varia in funzione della zona compromessa dal versamento ematico:

- **Emorragia capsulo-lenticolare (sede tipica):** 50% dei casi, esordisce con deficit sensitivo e motorio brachiale, facciale e crurale controlaterale (interessa la zona delle fibre sensitive e motorie sottocorticali nella capsula interna, che si decussano successivamente), e con deviazione del capo e degli occhi dallo stesso lato della lesione. I sanguinamenti massivi entro pochi minuti hanno la caratteristica di comprimere il tronco encefalico con prognosi infausta. Le emorragie che interessano il nucleo caudato hanno un costante interessamento ventricolare, e lo stravasamento nel liquor provoca ipertensione con rigidità nucale, vomito e cefalea.
- **Emorragia talamica:** 10-20% dei casi, provoca emi-ipoestesia controlaterale ed emianopsia laterale omonima, afasia ed emidisattenzione. Alterazioni di tipo motorio (capsula interna) o pupillare (mesencefalo) si hanno in caso di coinvolgimento delle strutture vicine
- **Emorragia atipica intracerebrale:** 20-30% dei casi, coinvolgimento della sostanza bianca sottocorticale, soprattutto nei lobi frontali e parietali. I nuclei della base e i ventricoli sono interessati soltanto se l'emorragia è molto estesa. La prognosi è migliore degli altri tipi di emorragia

- **Emorragie pontine:** 5% dei casi; tetraplegia, miosi, compromissione respiratoria e cardiaca con prognosi spesso infausta. Lesioni di piccole dimensioni possono dare sindromi alterne.
- **Emorragia cerebellare:** 10% dei casi, in genere interessa il nucleo dentato. Si hanno disturbi dell'equilibrio, vertigini, cefalea, disartria e disfagia. L'evoluzione dipende dal coinvolgimento del tronco encefalico. Raramente si può avere una localizzazione nel verme, con prognosi infausta.

Diagnosi

Nessun criterio clinico differenzia una emorragia cerebrale da una ischemia focale; grossi sanguinamenti danno quadri clinici simili all'occlusione di grosse arterie, e piccoli sanguinamenti assomigliano all'occlusione di piccole arterie.

L'esame del liquor non è risolutivo: esso può essere limpido in emorragie senza interessamento liquorale ed ematico in infarti ad evoluzione emorragica.

La **TC senza mezzo di contrasto** è l'esame di elezione con sensibilità elevata. La lesione appare ipodensa, con contorni netti, e comprime o sposta le strutture adiacenti secondo la sede e le dimensioni. La TC mostra fedelmente l'eventuale presenza di sangue nel sistema ventricolare o negli spazi subaracnoidei.

Limite della TC è la risoluzione di una lesione di vecchia data, che può essere indistinguibile dalla necrosi ischemica. La RM invece, per il comportamento paramagnetico dei prodotti di degradazione dell'emoglobina, è l'alternativa alla TC dopo alcune ore dall'episodio.

L'esame di elezione per una malformazione AV è l'**angiografia** anche se certe lesioni a flusso lento che non prendono il mezzo di contrasto sono meglio visualizzate con la RM.

Terapia

Si applicano gli stessi presidi previsti per l'ictus acuto, con importante riguardo al controllo della pressione arteriosa.

Le emorragie di dimensioni consistenti devono essere "svuotate" chirurgicamente, con interventi decompressivi che permettono di diminuire la pressione sulla massa cerebrale. Questa possibilità viene valutata in base alle dimensioni dell'emorragia e ai segni di compromissione del tronco encefalico.

2.5 EMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Versamento nello spazio compreso fra l'aracnoide e la pia madre, contenente liquor. Circa il 5% degli ictus corrispondono ad ESA; spesso origina da una rottura di aneurisma, di una malformazione, o più raramente consegue ad un trauma cranico.

Questi aneurismi, detti anche "a bacca", sono in genere associati ad altre sindromi malformative (Marfan, Ehlers-Dunlos) e si trovano nel poligono del Willis. Cause più rare di aneurismi intracranici sono le micosi, i tumori, l'aterosclerosi. Quelli con diametro fra 5 e 7 mm sono a rischio di rottura, e si rompono quando vi sia un improvviso aumento della pressione arteriosa.

Clinica

La sintomatologia è improvvisa; a volte ci sono sanguinamenti di modesta entità che precedono l'emorragia, ma sono spesso subclinici.

Il sintomo primario è una violenta e improvvisa cefalea. A differenza delle altre emorragia, la compressione sulle strutture parenchimali è minima, dato che il sangue strava in liquor non nel parenchima: solo in alcuni casi si hanno quindi deficit neurologici focali:

- **Arteria comunicante posteriore:** paralisi del III nc omolaterale, prima con midriasi e perdita dei riflessi di accomodazione, poi con ptosi palpebrale
- **Seno cavernoso:** paralisi di IV nc
- **Carotide interna:** compressione del nervo ottico con disturbi alla visione

La sintomatologia predominante invece è legata a segni di irritazione meningea: si ha cefalea violenta, diffusa a tutto il capo, persistente. Si accompagnano vomito a getto, rigidità nucale e pupilla da stasi, che compaiono però più tardivamente.

La presenza di crisi comiziali e di alterazioni della coscienza è abbastanza frequente: quest'ultimo evento è segno sfavorevole.

Complicazioni

La lesione in genere si stabilizza, ma nelle prime tre settimane è ad altissimo rischio di ulteriori complicazioni; fra queste la più temibile è il **risanguinamento**, che raddoppia la mortalità della lesione primitiva.

Il **vasospasmo** invece si verifica molto frequentemente (50% dei casi contro 5% del risanguinamento) ed è legato alla reazione delle arterie cerebrali alla presenza di sostanze contenute nel coagulo; dopo il vasospasmo è frequente un infarto secondario di dimensioni e localizzazione imprevedibili.

L'**idrocefalo** è in genere precoce (entro 72 ore) in forma ostruttiva, oppure si ha tardivamente come idrocefalo comunicante.

Altre complicazioni sono quelle mediche, con aritmie, danno miocardico ischemico, ed episodi di edema polmonare

Diagnosi

Primo accertamento TC senza mezzo di contrasto, che dimostra l'aumento di densità nello spazio subaracnoideo ma solo se il sanguinamento è consistente.

L'esame liquorale in questo caso invece è sempre perfettamente indicativo anche di piccole emorragie.

In presenza di TC ed esame del liquor negativo la diagnosi di ESA è esclusa.

La lesione sanguinante viene ricercata all'angiografia cerebrale o alla TC con mezzo di contrasto.

Utile anche il doppler transcranico per valutare il vasospasmo reattivo.

Terapia

Chirurgica

Unico trattamento che ferma l'emorragia e riduce il rischio di vasospasmo e risanguinamento è il **clippaggio dell'aneurisma**. E' raccomandato entro tre giorni dall'evento in tutti i casi in cui non vi sia alterazione della coscienza.

Prevenzione del risanguinamento

Quando non si possa praticare il clippaggio, si esegue un trattamento di vario genere come la legatura della carotide interna, l'embolizzazione dell'aneurisma o la trombosi chimica del colletto. Sono presidi però riservati a casi molto selezionati.

Trattamento del vasospasmo e dell'ischemia

Solo trattamenti sperimentali con angioplastica e rimozione del sangue dal liquor tramite aspirazione. Recentemente si usa nimodipina a 360 mg/die per prevenire il danno da spasmo vasale.

Una possibile terapia che si usa per compensare il vasospasmo si basa sull'induzione controllata di:

- Ipertensione: fino a 160 nei soggetti non operati, fino a 240 in quelli operati
- Ipervolemia: PVC fra 5 e 18 mmHg
- Emodiluizione: ematocrito a 35

Drenaggio dell'idrocefalo

Sebbene aumentino i rischi di infezione e risanguinamento, i casi di idrocefalo ostruttivo vengono trattati con ventricolo-stomia.

2.6 ENCEFALOPATIA IPERTENSIVA

Quadro raro oggi che è possibile controllare efficacemente la pressione arteriosa. Il malato lamenta frequenti cefalee, episodi con annebbiamento del visus, confusione mentale, e in occasione di ulteriore aumento dei valori pressori viene superata la capacità di regolazione della pressione (diastolica superiore a 130).

In questi casi si ha cefalea ingravescente con nausea, vomito, edema della papilla, annebbiamento del visus, confusione mentale e coma.

Deficit neurologici focali sono in genere assenti se non ci sono complicazioni di infarto o emorragia.

In genere la TC è normale, la RM evidenzia aree di edema soprattutto nella sostanza bianca.

Si tratta riducendo i valori pressori con difedipina sublinguale a 10 mg, oppure con nitroprussiato endovena a 0,5-10mg/Kg/min nei casi gravi.

Negli ipertesi cronici soprattutto l'abbassamento deve essere graduale perché il loro limite inferiore di regolazione è elevato e si può avere una ipotensione cerebrale importante.

2.7 TROMBOSI VENOSA CEREBRALE

Prima dell'introduzione degli antibiotici non era raro osservare un quadro di TVC in seguito ad infezioni delle celle mastoidee, dei seni paranasali o della cute attorno al labbro superiore, naso ed occhi.

La diffusione è per contiguità attraverso una osteite oppure più raramente per via ematica.

Nei Paesi sviluppati la TVC è più frequentemente asettica e segue alle varie condizioni di alterazione dei parametri emoreologici (frequentemente legati all'uso della pillola contraccettiva, gravidanza, neoplasie maligne, disturbi ematologici)

La sintomatologia è limitata spesso all'ipertensione endocranica con compressione del nucleo del VI nc. A volte invece si hanno sintomi focali che simulano un infarto. Quadri particolari si possono avere per l'estensione del processo ai vari distretti del sistema venoso:

- **Seno sagittale superiore:** crisi convulsive, deficit sensitivo motorio ad un arto inferiore, emianopsia laterale omonima, afasia, paralisi coniugata dello sguardo.
- **Seno trasverso:** dolore auricolare o mastoideo, seguito da una sindrome del forame giugulare (sofferenza del IX, X e XI nervo cranico) per estensione del processo al bulbo giugulare
- **Trombosi del seno cavernoso:** chemosi congiuntivale, proptosi della palpebra omolaterale al seno interessato da lesione delle vene oftalmiche. Si può avere riduzione del visus per ostruzione delle vene retiniche e conseguenti emorragie della retina. Il III, IV e VI nervo cranico e la branca oftalmica del V si trovano nella parete laterale e spesso sono coinvolti con ptosi palpebrale, deficit della motilità oculare, dolore e ipoestesia attorno all'occhio.

In genere gli esami di laboratorio sono negativi, il liquor appare normale o con scarso aumento della cellularità e della proteinorachia.

La TC con mezzo di contrasto riesce a volte ad evidenziare il trombo come difetto di riempimento all'interno dei vasi ostruiti. Le aree di stasi venosa appaiono iperdense.

Esami più significativi sono l'angiografia con lo studio della fase venosa, e la RM.

La terapia si basa sul trattamento dell'ipertensione endocranica con antiedemigine osmolari, come l'acetazolamide ed eventualmente con prelievi successivi di liquor; la ricanalizzazione si può fare con eparina endovena anche se alla TC sono presenti segni di infarcimento emorragico. Dopo anticoagulanti orali per alcuni mesi.

La mortalità della TVC è del 7-10%.

2.8 AMNESIA GLOBALE TRANSITORIA

Sindrome accessuale tipica dell'età avanzata, con insorgenza di un grave disturbo della memoria anterograda specifica, e quindi impossibilità a trattenere le nuove informazioni.

Amnesia retrograda di durata variabile è spesso associata.

Esiste in una forma idiopatica pura e una forma invece sintomatica. Le ipotesi più probabili sull'eziologia di questa malattia sono:

- Attacco ischemico nelle regioni vertebro-basilari
- Episodio di tipo epilettico
- Episodio di emicrania con aura

In ogni caso durante l'episodio il soggetto non riesce a ricordare nuovi dati, ha un difetto variabile nel passato recente, e conserva l'identità personale e l'orientamento autobiografico.

Il paziente ripropone sempre le stesse domande su cosa sia successo e come è arrivato in ospedale, richiedendole poco dopo.

L'esame neurologico, eccetto che nella funzione mnemonica, è normale tranne che per la frequente cefalea intensa.

Sono episodi isolati legati spesso a sforzi fisici, emozioni, sbalzi di temperatura, movimenti inusuali del capo.

Il comportamento spontaneo è favorevole e la remissione è la regola. Anche a lungo termine la prognosi è benigna; memoria e capacità intellettuali non sono modificate dall'evento.

La diagnosi è difficile. Sono necessari alcuni criteri specifici:

| Criteri di inclusione | Criteri di esclusione |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Osservazione diretta dell'episodio da parte di un testimone (il paziente non se ne ricorda) • Esordio acuto di un grave disturbo della memoria recente • Presenza di contemporanea e variabile amnesia retrograda • Conservazione della memoria immediata (cifre, parole) e di quella biologica • Regressione completa entro 24 ore • Amnesia residua definitiva relativa all'episodio | <ul style="list-style-type: none"> • Recente trauma cranico • Afasia o altri disturbi delle funzioni simboliche • Chiari segni di deficit neurologico focale • Manifestazioni chiaramente epilettiche • Evidenza di deterioramento della funzione mentale o di gravi malattie psichiche funzionali persistenti |

E' quindi una diagnosi clinica di esclusione e si basa anche sulla negatività di tutti gli esami clinici strumentali.

La terapia è in genere limitata all'attesa e all'evoluzione del quadro sintomatologico.

2.9M MALATTIE VASCOLARI DEL MIDOLLO

Vascolarizzazione midollare

E' affidata a due sistemi distinti, uno chiamato **estrinseco** e uno **intrinseco**.

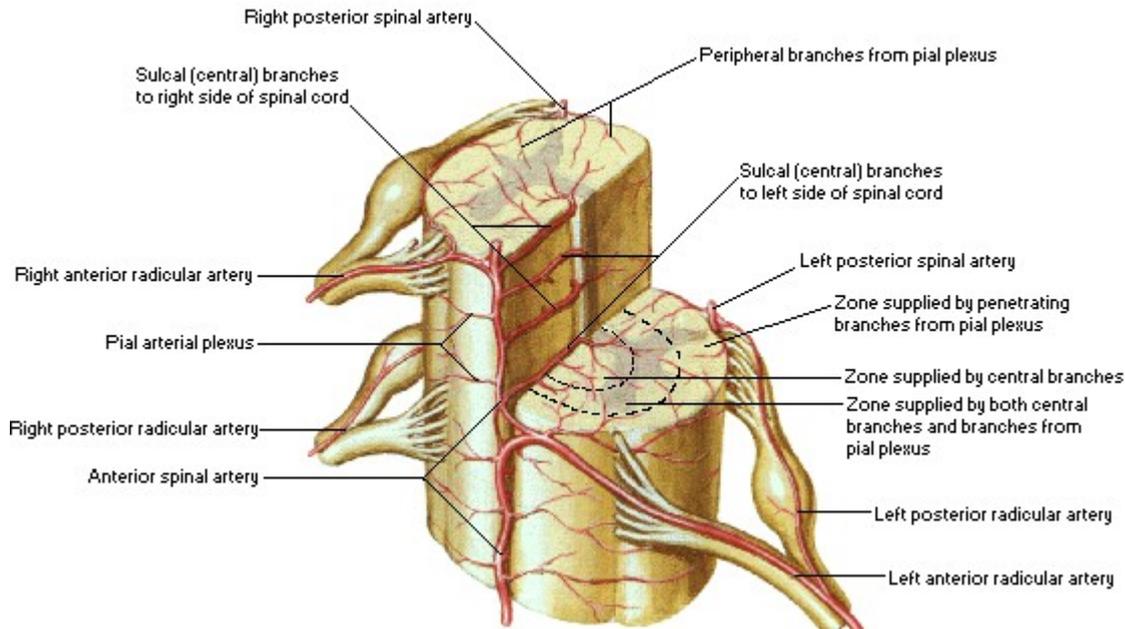
Il **sistema estrinseco** origina dai rami segmentari che si dipartono direttamente dall'aorta seguendo i nervi spinali per raggiungere la superficie della colonna spinale.

Questi rami segmentari si dividono in un ramo anteriore e un ramo posteriore; dal ramo posteriore nascono un ramo muscolare (diretto ai muscoli paraspinali) e uno spinale, che attraversa il forame vertebrale e si distribuisce propriamente al midollo.

Questo ramo si divide infine in una arteria radicolare anteriore e una posteriore. Queste arterie, oltre a dividersi irrorando le radici anteriori e posteriori, si anastomizzano con quelle soprastanti e sottostanti, formando tre rami verticali che decorrono per tutto il midollo:

- **Arteria spinale anteriore (ASA)**
- **Due Arterie spinali posteriori (ASP)**

I rami dell'ASA irrorano i due terzi anteriori del midollo, i rami delle ASP il terzo posteriore. Queste arterie non vascolarizzano direttamente il parenchima, ma si limitano a portare ad esso il sangue che viene distribuito poi dal sistema intrinseco, descritto nella seguente figura.



La vascolarizzazione intrinseca invece è affidata ai rami delle arterie ASA e ASP, che penetrano nella profondità del midollo.

Si hanno così due sistemi, uno **superficiale**, formato da un plesso costituito nella pia madre da rami superficiali delle arterie ASA e ASP, che si occupa della vascolarizzazione della superficie del midollo, e uno **profondo** costituito da rami penetranti delle ASA e ASP che vanno ad angolo retto fino alla zona del canale midollare e lì si sfoccano in una serie di capillari, vascolarizzando la parte più profonda del midollo.

La zona a profondità intermedia è di pertinenza di entrambi i sistemi.

Una particolarità importante è che le ASA e le ASP hanno un flusso bidirezionale, ossia ricevono sangue dai loro rami aortici e lo distribuiscono in alto e in basso lungo il midollo allontanandosi dal ramo di origine. Questo è importante perché se una arteria di rifornimento si ostruisce, il flusso viene invertito da parte delle altre vicine, permettendo di rifornire la zona ischemica. A livello toracico però questo meccanismo funziona poco.

I rami di rifornimento sono:

- Rami dell'arteria vertebrale che nasce dalla succlavia
- Arterie intercostali che nascono dalla prima intercostale che nasce dalla carotide comune
- Arterie intercostali aortiche
- Arterie lombari aortiche
- Arterie sacrali

Il circolo è simile a quello cerebrale, con flusso autoregolato che aumenta all'aumentare della P_{CO2}. Poiché lo spazio del midollo è rigido, ogni modificazione del volume midollare provoca ostacolo al flusso ematico.

Ischemiamidollare

Le cause sono:

- Emodinamiche: arresto cardiaco, lesione aortica, dissezione
- Emboliche: dei vasi aortici da patologia cardioembolica
- Aterosclerosi
- Compressione: ernia del disco intervertebrale
- Arteriti: lue e vasculiti di varia natura
- Anemia falciforme
- Arteriografie, embolizzazione della renale, chirurgia aortica

In genere l'infarto si estende in senso longitudinale interessando più metameri (un metamero solo è raramente colpito). Zone suscettibili sono il rigonfiamento cervicale attorno a C5, il tratto dorsale medio.

In senso orizzontale il midollo può essere colpito totalmente oppure soltanto nei due terzi anteriori (ASA) o posteriori (ASP).

Le occlusioni delle arteriole più piccole possono provocare infarti ischemici lacunari nella sostanza grigia.

La sintomatologia varia a seconda delle arterie interessate.

Sindrome dell'ASA

Vengono danneggiati i fasci che decorrono anteriormente, quindi:

- Spino-talamico
- Piramidali
- Corna anteriori e laterali

L'infarto toracico è il più comune a causa della scarsa vascolarizzazione della regione toracica media. Altra zona di debolezza è quella lombare corrispondente al territorio dell'arteria di Adamkiewicz.

L'esordio è sempre improvviso, con dolore lancinante, e si hanno sintomi di vario tipo:

- **Motori:** a livello cervicale e toracico si ha una sintomatologia periferica a livello della lesione, e tetraplegia o paraplegia prima flaccida e poi spastica nel territorio sottostante
- **Sensitivi:** anestesia termica, tattile e dolorifica, che però risparmia la sensibilità propriocettiva e vibratoria. Il livello superiore dell'anestesia corrisponde alla lesione.
- **Sfinteri:** se viene interessata la regione addominale del cono midollare si ha invariabilmente la perdita del controllo degli sfinteri, alterazione della sensibilità perineale e perianale, e deficit di forza negli arti inferiori da L5-S2

Il recupero di questi deficit è spesso incompleto.

Sindrome dell'ASP

Si ha un danno ai cordoni e alle corna posteriori. E' meno frequente dell'altra forma per il miglior circolo collaterale. Spesso all'esordio si verifica un deficit motorio agli arti inferiori e perdita del controllo sfinterico, che deriva però dall'edema attorno all'area interessata e tipicamente regredisce del tutto; c'è anche ipo-anestesia propriocettiva e vibratoria al di sotto della lesione.

TIA

Come nel cervello, si hanno attacchi di breve durata e a risoluzione spontanea. La sintomatologia è la stessa delle sindromi irreversibili ma dura meno di 24 ore.

Infarti venosi

Pochi casi; si distinguono infarti emorragici e non emorragici, il primo spesso è localizzato nei segmenti più craniali, ed interessa la sostanza grigia centrale. Il secondo si trova nei segmenti toracici al di sotto di T3 ed è sempre causato da una occlusione venosa superficiale, sotto alle meningi.

Tumori, ascessi, TBC e tromboflebiti sono le cause più comuni: il quadro emorragico si instaura in qualche ora e nel giro di uno o due giorni giunge alla paralisi flaccida e all'anestesia dei distretti a monte.

Il quadro non emorragico si instaura invece lentamente, nell'arco anche di un anno.

Malformazioni arterovenose

Meno frequenti di quelle cerebrali (1:8) costituiscono il 10% delle lesioni del canale spinale, e prevalgono nei maschi.

Spesso si associano ad aneurismi e altre displasie.

Sono in genere superficiali, difficilmente interessano il circolo profondo del midollo: la localizzazione più frequente è quella posteriore.

Frequentemente danno sintomatologia per la compressione radicolare o midollare, oppure per il furto ematico che provoca a volte **TIA**, più raramente infarti.

In genere i sintomi si scatenano in relazione ad un evento come traumi, gravidanza, colpo di calore, pasti abbondanti che possono facilitare il furto ematico.

Si ha dolore, deficit motorio e sensitivo con decorso progressivo o remittente.

Le MAV possono essere visualizzate a TC e RM come aree di assenza di segnale per la lentezza con cui prendono il mezzo di contrasto, idem all'angiografia spinale; il trattamento è chirurgico e consiste nell'asportazione della MAV dopo aver embolizzato l'arteria afferente.

Emorragie spinali

→ **Intramidollare**

in genere è traumatica o legata alla presenza di MAV, neoplasie spinali o più raramente associata all'uso di anticoagulanti. Si estende per uno o due metameri in genere a livello dei rigonfiamenti lombari e cervicali. Il sangue rimane localizzato alla sostanza grigia centrale.

Si ha dolore improvviso con paraplegia o tetraplegia, incontinenza degli sfinteri e disturbo della sensibilità; i sintomi possono esordire anche dopo alcuni giorni da un trauma.

Il liquor è emorragico, con elevato numero di proteine; l'emorragia è meglio visualizzata con la TC, e la presenza di una MAV si osserva all'angiografia.

Si trattano in modo conservativo le piccole emorragie da trauma, le MAV vengono rimosse dopo il drenaggio dell'ematoma.

→ **Subaracnoidea**

rara (1%), quasi sempre associata ad una MAV. Esordisce con dolore, poi sintomi meningei senza cefalea a meno che il sangue non diffonda anche nelle meningi cerebrali. Se il sangue rimane confinato nello spazio liquorale e diffonde nel liquor rimangono solo i segni di meningismo, altrimenti se comprime le radici e le guaine nervose si osserva mielopatia o radicolopatia. Questo avviene per emorragie importanti o se ci sono aderenze fra le meningi.

→ **Subdurale**

la forma più superficiale di tutte, pochi casi. Si forma secondariamente a traumi oppure spontaneamente. Si ha paresi ingravescente ad esordio rapido, perdita della sensibilità e incontinenza sfinterica. L'esordio talora può essere graduale con decorso fluttuante senza dolore.

→ **Epidurale**

la raccolta è nello spazio fra la lamina interna e la lamina esterna della dura. Questo spazio contiene le grandi vene longitudinali: Dolore improvviso, disturbi motori, sensitivi e degli sfinteri. Si osserva alla TC.

CAP 3 LE DEMENZE: ASPETTI GENERALI

Definizione: disturbo delle funzioni intellettive, acquisito e di natura organica, caratterizzato da:

- Compromissione della memoria a breve e lungo termine
- Compromissione di almeno una funzione mentale primaria (capacità logica, pensiero astratto, critica, linguaggio, orientamento)
- Significativa interferenza con attività sociale e lavorativa
- Assenza di alterazioni dello stato di coscienza

3.1 EPIDEMIOLOGIA E COSTO SOCIALE

Quarta causa di morte al di sopra dei 65 anni nei Paesi occidentali, responsabile di oltre la metà dei ricoveri nelle case di riposo. La prevalenza, pari al 6,4 % sopra a 65 anni, aumenta con l'età e nel sesso femminile.

Si prevede un incremento delle richieste al SSN per questo tipo di malattia, a causa del progressivo invecchiamento delle popolazioni.

L'incidenza è di 11,9/1000 annua sopra a 65 anni. L'80% dei pazienti con demenza viene assistita a domicilio.

Generalmente è difficile fare diagnosi del tipo di demenza sulla scorta delle informazioni cliniche, e vi possono essere sovrapposizioni fra i vari quadri. Si riesce ad identificare in vivo la patologia specifica solo nell'80%, e la conferma di certezza si ha all'esame autoptico.

Le varie malattie implicate sono:

- Alzheimer 50-60%
- Demenza vascolare 10-20%
- Demenza a corpi di Lewy 10-20%
- Malattia di Pick 5%
- Altre forme 5-20%
- Demenze reversibili 5-15%

Il morbo di Alzheimer oltre essere la forma più diffusa ha un incremento esponenziale con l'età, più delle altre forme, e una prevalenza maggiore nel sesso femminile. Questo ha fatto capire che probabilmente nella sua patogenesi sono implicati fattori degenerativi legate ai processi di invecchiamento (age related).

Le demenze sono costose per chi si occupa del paziente, e non soltanto per i farmaci e il personale di assistenza, ma anche per:

- Strutture di degenza (comprese le modifiche necessarie all'abitazione)
- Costi indiretti: tempo perso la lavoro, assistenza informale non retribuita, disagio psicologico e fisico di chi assiste
- Investimenti per la ricerca e l'educazione di familiari dei pazienti.

Si è visto che in vari modelli sociosanitari in Paesi diversi cambia la proporzione fra costi diretti e indiretti a seconda di quanta parte dei costi viene lasciata alla famiglia o supplita dal SSN, ma la spesa complessiva fondamentale è sempre la stessa.

Fattori di rischio per le demenze

| TIPO DI DEMENZA | FATTORI ACCERTATI |
|---|--|
| Multinfartuale Da infarto in aree strategiche: <ul style="list-style-type: none">• Talamo• Giro angolare• Nucleo caudato | <ul style="list-style-type: none">• Età avanzata• Ipertensione arteriosa• Sesso maschile• Diabete mellito• Iperviscosità ematica• Malattie vascolari periferiche• Malattie cardiache |

| | |
|------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Fibrillazione atriale • Abuso alcolico • Familiarità per malattie cardiovascolari |
| Alzheimer | <p>Accertati</p> <ul style="list-style-type: none"> • Età avanzata • Familiarità per demenza o Down • Assetto allelico APO-E • Basso livello socio-sanitario, anche se in realtà questo fattore espone a fattori di rischio per la demenza vascolare, che poi tende a simulare un quadro di Alzheimer <p>Possibili</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traumi cranici • Malattia cerebrovascolare • Familiarità per Parkinson • Ipotiroidismo • Sesso femminile |
| Demenza lacunare | <ul style="list-style-type: none"> • Iperensione arteriosa • Episodi di ipotensioni • Età avanzata • Diabete mellito • Iperviscosità ematica • Malattie vascolari periferiche • Malattie cardiache |

La demenza vascolare in particolare ha una associazione molto stretta con i fattori di rischio di natura cardiovascolare, specie ipertensione e aterosclerosi. Uno stroke provoca un aumento del rischio di sviluppare demenza vascolare di circa 8 volte.

Il ruolo dell'ipertensione nella demenza è ovvio, per la patologia dei piccoli vasi e delle arteriole. Però recentemente si è osservato che spesso in questi pazienti è presente invece ipotensione, e si pensa che la patogenesi possa essere legata ad una ipotensione che si instaura dopo un lungo periodo di ipertensione che provoca la riduzione improvvisa della perfusione e quindi infarto.

Quella di Alzheimer appare invece associata all'età avanzata, e alcune forme rare sono invece legate ad un difetto genico. Gli estrogeni, non si sa bene perché, riducono notevolmente il rischio di questo tipo di demenza, a causa probabilmente del loro effetto neurotropico che protegge dall'accumulo di amiloide. Siccome i processi infiammatori hanno un ruolo nello sviluppo della malattia, l'utilizzo di farmaci antinfiammatori riduce notevolmente la incidenza della malattia e potrebbe rallentarla.

I fattori di rischio in questo tipo di demenza probabilmente aumentano il danno neuronale o hanno un effetto negativo sulla capacità di compenso del resto del cervello.

Aspetti genetici

Le demenze hanno una eredità autonoma solo in una piccola minoranza dei casi. Ma una certa familiarità è riscontrabile fino nel 25% dei casi di malattia di Alzheimer e oltre nel 50% di casi della malattia di Pick.

Ci sono vari tipi di demenza di Alzheimer che hanno una associazione certa con alcuni geni.

| Genetica | Caratteristiche |
|-------------|---|
| 21, aut dom | Esordio a 45-65 anni, aumento dei livelli di amiloide B |
| 14, aut dom | Esordio fra 33 e 56 anni, livelli di amiloide B e alterazione dei meccanismi di trasporto del calcio. Accelerazione dei meccanismi apoptotici dei neuroni. Circa il 5-6% delle demenze a carattere familiare, esordio precoce |
| 1, aut dom | Esordio fra 40 e 90 anni, amiloide B, aumento dei processi apoptotici. Più rara |
| 19, APO E | La presenza di questo allele aumenta l'età di esordio nelle forme familiari e nelle |

| | forme sporadiche |
|------------|---|
| 6, IIIA-A2 | Cofattore nell'anticipare l'esordio della malattia in presenza di APO E |
| 12 | Meccanismo sconosciuto |

Fattori di rischio

Il ruolo di APO E nella malattia di Alzheimer non è utilizzabile come fattore di rischio di sviluppare la demenza, ma è comunque più diffuso fra i malati che i sani. Non può essere comunque utilizzato come test diagnostico.

Negli ultimi anni sono stati identificati tre geni precoci implicati nel 40-50% dei casi a trasmissione familiare:

- Gene precursore dell'amiloide B sul cromosoma 21 (per questo c'è un legame fra sindrome di Down e malattia di Alzheimer)
- Geni omologhi localizzati sul cromosoma 1 e 14, responsabile della produzione di Preseniline (PS-1 e PS-2) che sono implicati nelle forme ad esordio precoce.

Non si è però trovato un gene implicato nelle forme ad esordio tardivo.

Il gene APO E nel cromosoma 19 è presente nella popolazione generale in tre forme alleliche; essa è la proteina più rappresentata nel cervello, implicata nella riparazione neuronale e nelle interazioni fra i neuroni e le cellule della glia. L'allele E4 in particolare sembra associato, soprattutto in omozigosi, alla presenza della malattia di Alzheimer.

Questo allele sembra diminuire l'età di esordio, mentre invece l'allele E2 può avere un effetto protettivo opposto, con diminuzione di questa età di esordio.

La familiarità generica, non mendeliana, legata a questo gene provoca un aumento del rischio e una diminuzione dell'eventuale età di insorgenza:

- Omozigosi: 15X
- Eterozigosi: 2,6 X

Tuttavia non è un fattore assoluto: non tutti gli E4 sviluppano la malattia e non tutti i malati hanno l'E4. Oggi si ha un nuova ricerca nei confronti di geni contenuti nel cromosoma 12.

Studi hanno dimostrato che:

- Paziente con familiare malato RR 3,5
- Familiare ad esordio precoce RR 5
- Più di un familiare RR 7

Fattori protettivi

La prevenzione primaria delle demenze può essere in parte attuata tramite l'adozione di comportamenti adeguati e di strategie mediche mirate ad abbattere i fattori di rischio noti, come l'ipertensione e le patologie alimentari.

In ogni fase della malattia, essendo comunque questa un fenomeno progressivo, è possibile ridurre la rapidità di decadimento cognitivo con la prevenzione secondaria, e ridurre l'insorgenza di complicazioni (immobilità, ambienti a rischio, malnutrizione, cadute, infezioni) con la prevenzione terziaria. Particolarmente importante è la **stimolazione ambientale** che rallenta il declino cognitivo.

Oltre a questo, è possibile una prevenzione "attiva" tramite l'utilizzo di sostanze e di comportamenti che hanno un effetto preventivo:

- Antiossidanti (frutta e vegetali), e vitamina E, C, B12, fosfati
- Attività fisica regolare
- Mantenere l'attività mentale
- Controllare i disturbi sensoriali a vista e udito
- Estroprogestinici per le donne in menopausa (↓rischio vascolare)
- Prevenzione dello stroke
- Prevenzione e cura dell'OSAS

- Curare la depressione
- Evitare l'alcool
- Trattare l'ipertensione (dimostrato riduzione del RR della metà)
- Evitare farmaci a rischio:
 - Anticolinergici, antistaminici, antidepressivi triciclici, neurolettici, barbiturici, beta bloccanti, calcio antagonisti, antiaritmici, fenotiazine.

Si è dimostrato che queste misure riducono significativamente il rischio anche nei portatori del gene APO E4

3.2 QUADRO CLINICO GENERALE

Perdita di funzioni cognitive superiori, fra cui invariabilmente la memoria, di natura tale da interferire con le usuali attività lavorative e sociali del paziente.

Oltre ai sintomi cognitivi sono presenti sintomi non cognitivi, legati cioè alla sfera affettiva e vegetativa: la storia naturale della malattia è da una totale indipendenza ad una totale dipendenza, attraverso un declino progressivo.

Sebbene si parli di quadri tipici delle demenze, in realtà i vari tipi di sintomi sono estremamente variabili nel singolo individuo, in realtà la presentazione dei sintomi è estremamente variabile da caso a caso in relazione a diversi elementi, come la gravità biologica della malattia sottostante, la combinazione di più demenze, la presenza di patologia somatiche aggravanti, e variabili individuali legate al contesto sociale e culturale dell'individuo.

| SINTOMI COGNITIVI | SINTOMI NON COGNITIVI |
|--|--|
| <p>Esordio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deficit della memoria • Disorientamento spaziale e temporale • Talora l'esordio è focale, con disturbo del linguaggio o raramente aprassia. <p>Progressione</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aprassia: difficoltà di manipolazione di oggetti • Aprassia ideativa: incapacità a compiere serie di movimenti comandati da un operatore • Aprassia costruttiva: operazioni di copia dei semplici disegni impossibili • Afasia, alessia, agrafia • Deficit di ragionamento astratto, logica, giudizio • Acalculia • Agnosia: difficoltoso riconoscimento di oggetti • Proseopagnosia: difficoltoso riconoscimento dei volti • Deficit visivo e spaziale | <p>Questi sintomi sono sempre presenti e talora incidono in maniera significativa sulla vita di relazione del paziente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alterazione dell'umore (labilità emotiva) • Ansia • Alterazioni della personalità • Psicosi (deliri paranoici, allucinazioni) • Agitazione (aggressività, vocalizzazione persistente) • Sintomi neurovegetativi (alterazioni del ritmo sonno veglia, appetito...) • Disturbi psicomotori (vagabondaggio, affaccendamento afinalistico) |

Soltanto nelle fasi avanzate compaiono complicanze somatiche, come cadute, malnutrizione, infezioni, che non fanno parte della storia della malattia ma sono la conseguenza del trascuramento dell'anziano; l'80% dei decessi dei pazienti dementi avviene infatti per complicazioni polmonari. L'uso improprio di farmaci "di controllo" (neurolettici) e di mezzi di contenzioni possono aggravare questi problemi.

Le modificazioni di personalità sono l'aspetto più frequente delle demenze presenti in circa il 70% dei pazienti. Apatia, agitazione e depressione sono più diffusi, seguiti da depressione e più raramente da euforia. In particolare la malattia di Alzheimer comporta frequenti complicazioni neurovegetative che influenzano il sonno, l'appetito e la libido.

Agitazione, apatia e psicosi sono frequenti nelle fasi avanzate della malattia.

Alcuni sintomi sono responsivi ai farmaci, altri no:

| RESPONSIVI | NON RESPONSIVI |
|------------|----------------|
|------------|----------------|

| | |
|---|--|
| Ansia, tristezza, apatia, insonnia, iperattività, aggressività verbale, turbe ideative, allucinazioni | Girare senza meta, muoversi in piccoli spazi invadenza, ripetitività, ipersessualità, esibizionismo, occultamento degli oggetti, vestirsi e svestirsi. |
|---|--|

La naturale progressione delle demenze verso la dipendenza totale dall'esterno si differenzia notevolmente fra i vari tipi di demenza, permettendo di avere un quadro piuttosto schematica ma utile che aiuta a differenziare sulla base del sospetto clinico le classi di demenza.

| TIPO | ESORDIO | ESAME NEUROLOGICO | PROGRESSIONE | DURATA (ANNI) |
|-------------------|---|-------------------------------------|----------------------------------|---------------|
| DEMENZA VASCOLARE | Deficit di memoria o linguaggio, attenzione, pianificazione | Segni focali, disturbo della marcia | A gradini con periodi di remiss. | 8-10 |
| ALZHEIMER | Deficit di memoria | Normale | Graduale | 10-12 |
| CORPI DI LEWY | Deliri, allucinazioni, confusione | Segni extrapiramidali | Graduale con fluttuazioni | 3-7 |
| DEMENZA FRONTALE | Alterazioni del comportamento e del linguaggio | Segni di liberazione | Graduale | 3-17 |

Alcuni sintomi tipici possono aiutare a valutare lo stato della progressione della demenza.

| STATO | SINTOMI |
|--------------------------|--|
| Lieve | Minimo disorientamento spaziale con disturbo modesto della memoria, difficoltà a trovare le parole o nell'esecuzione di problemi complessi, ma nel complesso conservata capacità cognitiva e di comprensione. Ansia e depressione, negazione di malattia, a volte paranoia. Lieve ma sensibile compromissione della vita domestica, può richiedere aiuto nell'igiene personale. Non ci sono alterazioni motorie |
| Moderata | Disorientamento nel tempo e nello spazio, perdita di memoria severa e difficoltà di giudizio evidente. Chiaro disturbo del linguaggio, comparsa di aprassia e agnosia. Si altera il comportamento con vagabondaggio e alterazioni funzionali. Non riesce ad andare fuori casa da solo, richiede molta assistenza per cura personale. |
| Demenza grave | Perdita della memoria e della capacità di riconoscere volti o luoghi familiari, progressiva perdita del linguaggio. Iniziano sintomi stereotipati, alterazioni del ritmo sonno veglia. Completa perdita dell'autonomia e dell'efficienza degli sfinteri |
| Demenza terminale | Incapacità di comunicare anche in modo non verbale. Completa incontinenza e incapacità di alimentarsi. Spesso stato vegetativo |

Sospettoclinicodi demenza

E' importante per quanto riguarda la capacità cognitiva differenziare la demenza da altre condizioni come lo stato confusionale acuto, il declino cognitivo associato all'età, la pseudodemenza depressiva o altre malattie psichiche.

Infatti un declino cognitivo lento, progressivo, è presente circa nel 20% degli anziani, e non è associato alla demenza che nel 2% dei casi. Questa è una condizione parafisiologica.

Lo stato confusionale acuto insorge bruscamente e in maniera pesante con sintomi allucinatori e della ideazione e percezione. Entro 5 anni si sviluppa demenza nel 40% dei casi.

La pseudodemenza depressiva è più insidiosa: il 50% sviluppa comunque demenza irreversibile nei 5 anni successivi. La depressione, inoltre, è associata a tutti i tipi di demenza. Alcuni segni distintivi sono:

| DEMENZA | PSEUDODEMENZA |
|--|-----------------------------------|
| Insorgenza insidiosa | Insorgenza rapida |
| Progressione lenta | Progressione rapida |
| Paziente non consapevole | Paziente consapevole |
| Scarsi sintomi vegetativi | Frequenti sintomi vegetativi |
| Precedenti psichiatriche non frequenti | Precedenti psichiatriche presenti |

La comparsa improvvisa di deliri, in un soggetto anziano sano e senza altre alterazioni mentali pone il sospetto di **parafrenia**, una malattia che si manifesta dopo i 55 anni con comparsa di allucinazioni in assenza di substrati psico-organici di base.

In alcuni soltanto di questi pazienti la sintomatologia psicotica rappresenta un esordio atipico di una demenza che si sviluppa successivamente, normalmente questi soggetti traggono beneficio da neurolettici e terapia psichica.

Criteri diagnostici

La diagnosi di demenza viene posta con criteri standardizzati che originano dal DSM.

1) Devono essere presenti:

- Compromissione della memoria
- Uno fra i seguenti sintomi cognitivi
 - Afasia
 - Aprassia
 - Agnosia
 - Deficit di pensiero astratto o capacità critica
 - Disturbo del comportamento o della personalità (demenza frontale di Pick)

2) I deficit interferiscono significativamente con il lavoro e l'attività sociale

3) I deficit non hanno si manifestano esclusivamente durante il delirium

4) deficit presenti per almeno 6 mesi.

Una capacità diagnostica accurata permette la differenziazione eziologica delle varie forme, importante per decidere il tipo di trattamento da eseguire e comprendere le possibilità del paziente.

3.3 PROTOCOLLO DIAGNOSTICO

- Storia personale e familiare
- Esame generale e neurologico
- Valutazione dello stato mentale
- Valutazione dei sintomi non cognitivi
- Valutazione dello stato funzionale
- Stadiazione di gravità della demenza
- Esami di laboratorio
- Valutazione della situazione sociale e familiare e dello stress del carrier

La diagnosi di demenza è praticamente clinica, solo pochi esami strumentali sono importanti al fine diagnostico e prognostico.

Effettuata la diagnosi di demenza, si deve poi cercare la condizione che l'ha causata: oggi si ha una sensibilità dell'80% nella demenza vascolare, del 90% nella malattia di Alzheimer.

Storia personale e familiare

Elementi fondamentali da ricercare sono:

- Familiarità per demenza, morbo di Parkinson, corea, malattie cerebrovascolari e psichiatriche
- Malattie pregresse e in atto, incluse sindromi psichiatriche ed episodi depressivi
- Terapia farmacologica
- Scolarità e lavoro
- Abitudini alimentari e voluttuarie
- Eventuale fluttuazione o comparsa di episodi confusionali
- Modificazioni del comportamento e della personalità
- Livello funzionale attuale

Nell'ambito della famiglia è importante valutare la presenza del network sociale in grado di supportare gli interventi assistenziali necessari all'anziano e quindi decidere se il paziente può restare al proprio domicilio.

Esame generalee neurologico

Vanno ricercati i segni di una malattia focale circoscritta al SNC; la positività fa propendere verso una malattia di tipo vascolare o l'esistenza di masse occupante spazio.

In particolare si devono cercare con attenzione i segni di malattie che vanno in diagnosi differenziale con la demenza:

- Sindromi extrapiramidali
 - Parkinson
 - Corea
 - Paralisi sopranucleare progressiva
- Degenerazione di Wilson

Valutazione dello stato mentale

Mira a evidenziare alterazioni dello stato mentale del paziente “di base” o “avanzate” a seconda del tipo di test somministrato. Queste informazioni raccolte vanno analizzate nel contesto delle altre notizie relative al paziente.

| | |
|---|---|
| MMSE (mini mental state examination) | ADAS MODA MDB |
| Reattivi neuropsicologici di base somministrati dal medico di famiglia | Reattivi speciali somministrati dallo specialista |
| Identifica deficit globali della funzione mentale | Identifica deficit isolati (focali) |
| Valutazione di: <ul style="list-style-type: none">• Deficit di memoria che condiziona lo svolgimento delle attività quotidiane• Deficit nell'eseguire compiti usuali• Difficoltà di linguaggio• Ridotta capacità di giudizio• Difficoltà di ragionamento astratto• Collocazione di oggetti in posti sbagliati• Cambiamenti di umore e di comportamento• Cambiamenti di personalità• Perdita di iniziativa | Valutazione di: <ul style="list-style-type: none">• Attenzione e vigilanza• Percezione• Memoria• Abilità visivo-spaziali• Abilità prassiche• Astrazione e ragionamento• Capacità di pianificazione• Intelligenza |

La risposta del paziente è variabile da un giorno all'altro e gli esami devono essere ripetuti. Il primo esame eseguito si chiama **baseline** e viene poi utilizzato per osservare l'andamento dello stato mentale nel tempo.

Il follow up è importante per soggetti con capacità cognitive elevate in cui i deficit iniziali sono mascherati, soggetti con declino lieve e soggetti che negano o minimizzano i sintomi.

Alcuni studi indicano che vari tipi di demenza hanno deficit “peculiarissimi”, ossia aree in cui la malattia si manifesta con maggiore gravità:

- Alzheimer: memoria episodica
- Parkinson: abilità cognitive frontali e visivo-spaziali
- Demenza vascolare: funzione esecutive (pianificazione e ragionamento induttivo)
- Demenza sottocorticale: memoria a lungo termine e di lavoro
- Demenza focale lobare: memoria semantica (anomia)

Il test MMSE si basa su 11 prove da somministrare al paziente, ognuna delle quali ha un punteggio dato in base a come viene eseguita, che valutano:

- Orientamento temporale e spaziale 2 prove
- Memoria immediata 1
- Attenzione e calcolo 2
- Memoria di richiamo 1
- Linguaggio 5
- Prassi costruttiva 1

Valutazione dello stato funzionale

Determinazione del livello di abilità nelle attività della vita quotidiana.
Esistono diverse batterie di test.

| VALUTAZIONE DIRETTA (osservazione diretta del soggetto) | VALUTAZIONE INDIRETTA (informazioni dal soggetto e familiari) |
|---|---|
| DAFS, PTT; esecuzione di compiti standard che simulano le attività di base della vita sociale | BADL; bagno, abbigliamento, igiene, mobilità, continenza, alimentazione |
| PTT, Tinetti; equilibrio e andatura | Barthel: idem più controllo sfinteri, spostamento da sedia a letto, uso dei servizi, deambulazione in piano e sulle scale |
| BANNS; abbigliamento, sonno, linguaggio, alimentazione, mobilità, muscolatura, contatto oculare | IADL; uso telefono, acquisti, preparazione cibo, governo casa, biancheria, mezzi di trasporto, farmaci, denaro |
| | AADL: hobby, attività ricreative, viaggi, partecipazione ad attività sociali e culturali |

Il Barthel per esempio valuta gli ITEM indicati assegnando tre tipi di punteggio a seconda della capacità a svolgere il compito da solo, con aiuto o incapace. Esprime il punteggio in 100.
E' uno dei test funzionali più diffusi.

Sintomi non cognitivi

Sono sempre associati a quelli cognitivi; possono però rappresentare il sintomo di esordio o peggiorare la demenza quando già sussistono sintomi cognitivi. Si modificano con la storia clinica della malattia e possono portare il paziente all'istituzionalizzazione. Sono quelli che gravano di più sui familiari.

Frequenti sono:

- Disturbi dell'umore
- Del sonno
- Della personalità
- Psicotici
- Ansia e agitazione
- Attività motoria afinalistica
- Disturbi neurovegetativi

- Cornell depression scale
- CES-D
- Geriatric Scale Depressione
- NPI
- CMAI
- BEHAVE-AD
- RMBPC

Fra i vari test il più importante è il NPI (**neuropsychiatric inventory**) che valuta la frequenza (punteggio 1-4) e la gravità (punteggio 1-3) di 12 domini psicopatologici diffusi nella demenza. Si valutano:

- deliri
- allucinazioni
- agitazione e aggressività
- depressione disforia
- ansia
- esaltazione, euforia
- disinibizione
- irritabilità, labilità affettiva
- attività motoria aberrante
- comportamento notturno
- comportamento alimentare

Queste manifestazioni sono di per sé necessarie e sufficienti per la diagnosi dell'Alzheimer.

Esami strumentali

- diagnosticare le forme reversibili
- differenziare l'Alzheimer
- valutare la presenza concomitante di altre patologie
- controllo del declino cognitivo e dell'evoluzione naturale della malattia
- valutazione precoce delle complicanze terminali (paziente istituzionalizzato)

Esami standard consigliati sono:

- emocromo completo
- azoto, glicemia, fosfati, elettroliti, calcio
- funzionalità epatica
- funzionalità tiroidea
- B12 e folati
- Urine
- RX torace
- TC cerebrale
- Sifilide e HIV

Esame ECG: non dà informazioni risolutive, ma si altera nell'Alzheimer con diffuso rallentamento nel ritmo, mentre rimane caratteristicamente negativo nella malattia di Pick. Utile anche in alcune circostanze di diagnosi differenziale.

L'esame del liquor viene consigliato in presenza di demenza ad esordio precoce (prima di 60 anni) per la possibilità di infezioni e tumori, malattie autoimmunitarie e idrocefalo normoteso.

Marker per l'Alzheimer in fase di studio:

- Liquor:
 - Proteina tau
 - Beta amiloide
 - Frammenti di fibroblasti
- Plasma: anticorpi
- Anomalie nel metabolismo dei fibroblasti
- Omeostasi del calcio
- Proprietà metaboliche delle piastrine

Diagnostica per immagini

Consigliabile almeno un esame in tutti i tipi di demenza. Identificano le cause reversibili di demenza (tumori, ematomi, idrocefalo), aiutano la definizione delle demenze ad eziologia vascolare e servono per la diagnosi di Alzheimer.

TC: senza mezzo di contrasto identifica atrofia corticale, ampliamento dei ventricoli; condizioni tipiche dell'AD ma anche delle altre demenze. Con mezzo di contrasto si fa nel sospetto di tumori o lesioni focali.

RM: evidenzia piccole strutture e differenzia la grigia dalla bianca. Permette di identificare sia lesioni focali che alterazioni diffuse e facilita la diagnosi differenziale fra demenza Alzheimer e vascolare.

PET: solo forme molto precoci di demenza o casi particolari di difficile diagnosi differenziale

3.4 APPROCCIO TERAPEUTICO E GESTIONALE

Non ci sono terapie risolutive. Gli obiettivi sono il rallentamento del decorso, miglioramento della qualità di vita del paziente e dei familiari, ottimizzazione del livello funzionale e di autonomia.

La terapia e la gestione del paziente si svolge in collaborazione fra medico, famiglia e rete dei servizi.

Esistono diversi mezzi:

- Terapia farmacologica
- Terapia non farmacologica

- Riabilitazione cognitiva
- Adattamenti e interventi ambientali
- Prevenzione delle complicanze
- Assistenza e supporto alla famiglia

Solo nei pochi casi di demenze reversibili la terapia può avere successo.

Terapia non farmacologica e riabilitazione

Il processo di riabilitazione e di adattamento dell'ambiente alle capacità residue del soggetto deve coinvolgere la famiglia e la rete dei servizi che si occupano del paziente. Questi interventi si propongono di stimolare le capacità residue del soggetto e di portarlo a raggiungere la migliore qualità di vita possibile su tutti i piani.

Interventi sull'ambiente

- Modificazione ergonomica: adattamento delle strutture ambientali alle limitazioni fisiche del soggetto
- Milieu therapy: intervento rivolto al contesto sociale e affettivo in cui vive il paziente per renderlo compatibile con le sue esigenze

Interventi sulla persona

| LIVELLO DEMENZA | TERAPIA |
|------------------|--|
| Lieve | <ul style="list-style-type: none"> • Training cognitivo computerizzato: uso di software per la riabilitazione di funzioni specifiche • Memory training: uso di diario, agenda, sveglia per affiancare la memoria |
| Lieve - moderata | <ul style="list-style-type: none"> • Orientamento alla realtà: azioni di orientamento (ricordare l'ora, il giorno, eccetera) ripetute da parte dei familiari in maniera informale, o formalmente attraverso apposite sedute di terapia • Terapia di reminiscenza: rievocazione degli eventi significativi della vita • Terapia di motivazione: discussione in gruppo periodica di temi di attualità, con l'obiettivo di diminuire l'isolamento del paziente dal contesto sociale |
| Moderata | <ul style="list-style-type: none"> • Terapia occupazionale: arti, mestieri, attività domestiche e ludiche in cui il paziente possa esprimere potenzialità spesso inesprese |
| Moderata- Severa | <ul style="list-style-type: none"> • Musicoterapia: stimolazione attraverso la comunicazione non verbale • Psicomotricità: rieducazione prassica e recupero dello schema corporeo • Valorizzazione |

Terapia dell'evoluzione della malattia

Interrompere l'evoluzione delle demenze e recuperare le funzioni perse (limitata alle demenze reversibili). Alcune associazioni farmacologiche usate:

- | | |
|--------------------------|----------------------------|
| • Demenza vascolare | acido salicilico |
| | Pentossifillina (anti TNF) |
| • Demenza sottocorticale | nimodipina |
| • Alzheimer | selegilina (I-MAO) |
| | Vitamina E |

Nessuno di questi farmaci riduce o blocca le cause patogenetiche della malattia, ma possono rallentare il decorso. La terapia delle malattia di Alzheimer in dettaglio si trova nella sessione ad essa dedicata.

Diversa è la situazione per le forme reversibili in cui esiste un preciso protocollo operativo che si basa sulla risoluzione delle condizioni che provocano la malattia:

- Cura delle alterazioni ormonali
- Reintegrazione delle carenze vitaminiche
- Sospensione di farmaci dannosi
- Trattamento di meningiti ed encefaliti
- Derivazione chirurgica nell'idrocefalo

- Evacuazione di masse occupanti spazio
- Trattamento di alterazioni metaboliche (EPS)

Terapia per sintomi non cognitivi

| SINTOMO | TERAPIA AMBIENTALE | TERAPIA FARMACOLOGICA |
|-------------|---|--|
| Psicosi | <ul style="list-style-type: none"> • Ignorare le false accuse • Correggere difetti sensoriali • Distrarre il paziente dall'idea ossessiva • Mantenere l'ambiente stabile e tranquillo, rassicurante • Confortare e rassicurare | <ul style="list-style-type: none"> • Halloperidolo 0,5-1 mg 3/die • Risperidone 0,5-2 mg 2/die • Clozapina 12,5-50 mg 2/die • Olanzapina 2,5-10 mg/2 die • Tioridazina 25-75 mg/2 die |
| Agitazione | <ul style="list-style-type: none"> • Evitare eventi stressanti • Distrarre il paziente • Ambiente rassicurante • Confortare e rassicurare | <ul style="list-style-type: none"> • Irazodone 50-200 mg 3/die • Oxazepam 15-30 mg 3/die • Temazepam 20 mg 2/die • Buspirone 5-20 mg 3/die • Propanololo 10-30 mg 3/die • Carbamazepina 50-200 mg 3/die |
| Depressione | <ul style="list-style-type: none"> • Utilizzare rinforzi positivi per aumentare l'autostima • Evitare stress • Ambiente tranquillo • Stimolare attività fisica | <ul style="list-style-type: none"> • Sertalina 50-100 mg /die • Fluoxetina 20-40 mg /die • Paroxetina 10-30 mg /die • Venlafaxina 20-40 mg /die • Trazodone 25-200 mg /die • Nortiptilina 30-75 mg/die |
| Insonnia | <ul style="list-style-type: none"> • Ambiente tranquillo • Evitare riposi diurni • Stimolare attività fisica • Evitare l'assunzione serale di stimolanti | <ul style="list-style-type: none"> • Trazodone 25-75 mg/die • Trinzomnt 0,12-0,25 mg/die • Lorazepam 1mg/die • Zolpidem 10 mg/die • Promazina 15-50 mg/die |

E' importante il follow up del paziente ogni 4-8 settimane per i neurolettici, ogni 2 mesi per gli ansiolitici o antidepressivi. Gli antipsicotici sono efficaci ma con elevati effetti collaterali. Per il controllo di ansia e insonnia non accompagnate da sintomi psicotici sono preferibili le benzodiazepine.

Gli antidepressivi sono indicati in tutte le fasi della malattia, in particolare i serotonergici puri.

Cura delle patologie concomitanti

La sopravvivenza è influenzata dalle patologie che insorgono nell'anziano con demenza terminale, trascurato e spesso preda di complicazioni anche facilmente prevenibili.

La diagnosi in questi soggetti è ovviamente molto difficile.

Le patologie più frequenti sono:

- Polmoniti
- Malattie da malnutrizione
- Piaghe da decubito
- Malattie infettive
- Infezioni delle vie urinarie
- Cardiopatie
- Stroke
- Artropatie e frattura del femore
- Malattie gastroenteriche

Le normali complicanze dell'anziano (cardiovascolari, metaboliche, ortopediche) vengono aggravate nel paziente con demenza dalla impossibilità di seguire correttamente le terapie prescritte e di riferire i sintomi correttamente. Questo dipende non solo dalla ridotta compliance farmacologica del paziente anche da una "rinuncia" da parte dei sanitari.

Le manifestazioni cliniche delle patologie concomitanti possono essere atipiche e tendono a manifestarsi con quadri aspecifici come il delirio confuso: un improvviso crollo cognitivo o funzionale in un paziente demente deve essere sempre valutato attentamente.

- **Fasi iniziali della demenza:** sono frequenti danni da incidenti domestici, problemi da orientamento topografico. Importante il ruolo della famiglia che deve essere educata alla prevenzione di questi problemi, attuabile essenzialmente attraverso la sorveglianza del paziente
- **Fasi moderate della demenza:** i problemi principali sono la malnutrizione (le alterazioni dell'apporto alimentare sono comuni anche nelle prime fasi) e gli effetti collaterali da neurolettici e psicofarmaci.

Nelle fasi avanzate sono presenti una lunga serie di complicazioni:

- **Cadute:** deficit di coordinazione e dei riflessi posturali, di tono muscolare e di forza. L'altezza del passo diminuisce (pericolo di cadere davanti ad un ostacolo improvviso) e anche la vista è meno efficace. La prevenzione si attua con programmi di rieducazione alla deambulazione e rinforzo muscolare, attento monitoraggio degli effetti dei farmaci, interventi ambientali
- **Incontinenza:** in ogni forma di demenza. Abbigliamento facile da togliere, indicazione evidente del bagno, programmazione di minzione periodica, pannoloni. Solo in caso di estrema invalidità cateterismo vescicale.
- **Piaghe da decubito:** ridotta sensibilità tattile e dolorifica all'ultimo stadio, fa sì che certe zone di pelle siano esposte costantemente a pressione. La macerazione della cute dovuta a incontinenza, i farmaci e la malnutrizione fanno il resto. La prevenzione viene fatta con il cambio frequente della posizione uso di presidi antidecubito come materassini ad aria, attenta igiene della cute, sostegno della nutrizione.

3.5 STRUTTURE PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE DEMENTE

Il paziente va gestito da un medico di famiglia o da medico di medicina generale specializzato nella gestione dei servizi. Questo deve seguire il caso e proporre periodicamente il monitoraggio ai servizi sociali.

In questi monitoraggi periodici è necessario seguire l'evoluzione del paziente e valutare il deficit cognitivo nella sua evoluzione, il declino delle attività funzionali, l'opportunità di una terapia farmacologica di base o, se già avviata, l'effetto sul paziente.

Una complessa rete affianca in questo il medico di famiglia, costituita da:

- Specialisti (neurologo e geriatra)
- Familiari
- Infermieri
- Operatori sociali
- Volontari
- Tecnici della riabilitazione

Queste figure operano non solo a domicilio o nelle strutture di ricovero, ma in centri diurni, day hospital, residenze protette, ambulatori specializzati, offrendo servizi di istituzionalizzazione diurna o permanente.

Ancora oggi però la maggior parte della spesa e del lavoro per la gestione del paziente rimane alla famiglia. Il carrier in genere attraversa una fase di presa di coscienza del ruolo, una fase di riconoscimento e infine una fase di abbandono del ruolo.

Sono carenti per la famiglia sia le informazioni sulla malattia che gli aiuti concretamente forniti dai servizi. In genere questo lavoro tocca principalmente alle donne e ai figli. Il tempo dedicato al malato dal carrier se unico aumenta proporzionalmente con la gravità della demenza.

Effetti negativi sulla salute del carrier sono frequenti, specie ansia, depressione, insonnia, eccetera.

La diagnosi di demenza deve essere comunicata al paziente, soprattutto in fase iniziale, in maniera appropriata alle sue capacità cognitive residue. Questo non significa la perdita dell'autonomia del paziente

che deve essere per quanto possibile conservata e soprattutto adattata alle reali capacità residue del paziente stesso.

In alcuni casi si deve chiedere l'interdizione e l'inabilitazione per tutelare gli interessi del malato. I pazienti affetti da demenza possono avere l'esenzione dal ticket sanitario e l'indennità di accompagnamento.

CAP 4 LE DEMENZE: PARTE SPECIALE

4.1 LA MALATTIA DI ALZHEIMER

Descritta per la prima volta nel 1907 e fino agli settanta considerata rara, oggi si sa che è una delle forme di demenza più diffuse nella popolazione.

Rappresenta il 55% di tutte le demenze, prevalenza dall'1 al 6% nella popolazione a seconda dell'età.

F>M, spiccata familiarità.

La bassa istruzione e cultura sono un fattore favorente l'insorgere di demenza precoce, a causa del ridotto numero di sinapsi dei soggetti meno istruiti.

Patogenesi

Ipotesi.

La più accreditata si basa sul concetto che un peptide detto proteina beta, aggregato in forma di amiloide, è responsabile della degenerazione neuronale e sinaptica dei neuroni.

Nei pazienti Down dopo i 35 anni si sviluppa sempre un quadro di A. In questi soggetti si ha accumulo di amiloide già dai 10 anni di età. La proteina beta è neurotossica in misura proporzionale alla sua aggregazione in filamenti di amiloide, e mutazioni puntiformi del gene per la proteina precursore (APP) si riscontrano in sindromi di A familiari.

La proteina beta è normale, ma viene di solito escretata dal neurone. Nell'A si accumula, per vari motivi (difetto di maturazione, di escrezione, difetto nei segnali di riconoscimento della proteina).

Neuropatologia

Diffusa atrofia cerebrale più marcata nei lobi temporali anteriori, con allargamento delle cavità liquorali. Dal punto di vista microscopico si osservano una serie di reperti caratteristici:

- **Depositi di amiloide**, sottoforma di:
 - Placche neuritiche, fatte da un nucleo centrale di fibre con attorno detriti di neuroni e glia
 - Placche diffuse: materiale proteico amorfo non molto aggregato in fibre (immunocitochimica)
 - Angiopatia congofila (amiloide si colora al rosso Congo), i vasi corticali e meningei appaiono infiltrati di amiloide nella parete muscolare.
- **Alterazioni del citoscheletro**: all'interno del neurone si ritrovano dei filamenti di tubulina (componente normale dei tubuli) disposti però in modi diversi dalla norma, ad elica, che si accumulano nel citoplasma (degenerazione neurofibrillare) o nei dendriti (neuropil threads): questi ultimi appaiono come una fitta rete opaca che tappezza la corteccia. Questi fenomeni dipendono da una anomala fosforilazione della proteina tau, precursore della tubulina, e sono **aspecifici nella MA**.
- **Rarefazione neuronale**: Nei lobi frontali e temporali la corteccia viene ridotta del 30-40% dello spessore, soprattutto a carico del III e V strato. Alcuni nuclei sottocorticali sono ancora più colpiti come quello dorsale del rafe o il nucleo basale. Tutti questi nuclei proiettano diffusamente alla corteccia e la loro degenerazione contribuisce alla riduzione di neurotrasmettitori in corteccia. In ogni strato corticale si ha una riduzione delle sinapsi fino al 50%.

Sembra che la quantità di amiloide non sia correlata con la demenza, mentre invece lo sia il numero di neurofilamenti presenti in corteccia. Si ipotizza che l'amiloide si accumuli innocuamente con l'età, e diventi patologica quando si aggrega in filamenti alfa.

Clinica

Viene di solito distinta in tre fasi ma c'è grande variabilità.

→ All'inizio si osserva calo degli interessi, indifferenza e turbe della memoria di lieve entità. Il paziente è consapevole e può andare in contro a depressione (diagnosi differenziale difficile).

→ Successivamente il calo della memoria è più evidente, e si aggiunge un deficit dell'attenzione, della capacità critica e di giudizio. Il paziente si isola con scadimento del rendimento lavorativo e della vita familiare, diventa apatico. Incuria personale e disordini del linguaggio, agrafia, acalculia e difficoltà a orientarsi compaiono alla fine di questa fase.

→ Nella terza fase si hanno gravi turbe della memoria anche lontana, incuria totale, non riconosce i familiari. Non si ha più il controllo delle proprie necessità fisiologiche; può apparire completamente apatico oppure avere un affaccendamento inoperoso senza apparente funzionalità.

Se non intervengono cause di morte, il paziente passa in una fase di crisi miocloniche, convulsioni, poi rigidità progressiva fino al quadro finale della tetraparesi in flessione. Il decesso comunque avviene per cause di comorbidità.

Diagnosi

Oggi si fa una diagnosi di esclusione di altre cause di demenza e una valutazione complementare (vedi dopo, esami complementari). I criteri diagnostici sono:

| LIVELLO DI CERTEZZA | ITEMS |
|---------------------|--|
| Possibile | <ul style="list-style-type: none"> • Sindrome demenziale senza disturbi di coscienza in assenza di altre cause psichiche o sistemiche |
| Probabile | <ul style="list-style-type: none"> • Sindrome demenziale comprovata all'evidenza clinica (MMS o Blessed) • Esclusione di una serie di cause endocrine, metaboliche, infettiva o altre di demenza |
| Certa e definitiva | <ul style="list-style-type: none"> • Criteri di probabilità • Riscontro di lesioni istopatologiche patognomoniche all'autopsia |

La malattia in fase iniziale deve essere distinta da altre due condizioni molto frequenti nell'anziano che sono:

- Amnesia senile benigna (fisiologica)
- Depressione

Iterdiagnostico

- **Valutazione neuropsicologica:** I test possono dare falsi negativi in demenza lieve, falsi positivi in paziente con scarsa istruzione o scarsamente cooperante.
 - Blessed dementia scale
 - Steven Mattis Scale
 - MMS

Questi test vengono fatti per eliminare i pazienti non dementi e i dementi gravi nei quali non è possibile una valutazione specifica.

Successivamente si valuta:

- **Memoria: nel malato di A la memoria a breve e lungo termine è compromessa, viene conservata quella implicita**
 - digit span: ripetizione di cifre
 - test di Corsi: indicare una serie di oggetti nello stesso ordine in cui sono stati presentati
 - test di distrazione: memoria a breve termine. Il paziente deve ricordare tre lettere dopo aver contato all'indietro da cento per qualche secondo
 - test di rievocazione: il paziente deve ricordare una storia o altro dopo alcuni minuti
 - studio della memoria implicita
- **Linguaggio:** negli stadi iniziali dell'A si possono identificare tutta una serie di errori semantici come ad esempio l'identificazione di un oggetto con l'intera categoria. In particolare però viene meno la funzione linguistica di fluency verbale.

- **Pensiero astratto:** prestazioni al di sotto della norma in test che valutano la capacità di sopprimere un concetto acquisito per uno nuovo più adeguato.
- **Funzioni visivo spaziali:** copia, disegno, assemblaggio. Precocemente alterati nell'A.
- **Analisi dello spazio:** precocemente alterata
- **Attenzione:** quella selettiva è precocemente alterata, quella prolungata è piuttosto risparmiata.

Esami complementari

- **EEG:** alterato per la presenza di attività lenta e diffusa con alfa a 4-5 c/s, più evidente in malattia progredita. Nelle fasi terminali si ha anche attività delta in regione frontale.
- **TC:** ampliamento dei solchi corticali e dilatazione dei ventricoli laterali, piuttosto aspecifico. Analoghi risultati alla RM, che evidenzia anche atrofia dell'ippocampo
- **SPECT e PET:** alterazioni corticali di perfusione precoce e localizzate a livello temporo-parieto-occipitale specie a sinistra. Valutazione da sola non probativa ma indicativa in presenza di altri sintomi.

Terapia

Nessuna risolutiva.

Si usano ipnoinducenti per contrastare le alterazioni del ritmo sonno veglia e sedativi derivati dell'aloperidolo per contrastare alterazioni del comportamento.

Utile terapia anticomiziale per prevenire le crisi convulsive generalizzate (fasi tardive).

4.2M MALATTIA DI PICK

1% dei casi di demenza (rara), ad esordio presenile. La diagnosi differenziale con la MA è impossibile sulla base clinica.

Rispetto alla MA si ha una maggior frequenza di disturbi del comportamento e della capacità critica, con conservazione della capacità di giudizio, ma questo è aspecifico.

Sono presenti sintomi come bulimia, ipersessualità, iperoralità, agnosia visiva che sono presenti anche nell'A ma meno frequentemente.

Dal punto di vista neuropatologico si osserva una atrofia corticale marcata, spesso asimmetrica, dei lobi frontali e temporali. Inoltre si trovano i **corpi di Pick**, una serie di inclusioni argentofile all'interno dei neuroni. Sono fatti da filamenti ad elica identici a quelli della degenerazione neurofibrillare.

La malattia evolve verso la morte in 2-10 anni.

4.3M MALATTIA A CORPI DI LEWY DIFFUSI

I corpi di Lewy sono inclusioni intraneuronali ritenuti caratteristici del Parkinson; contengono determinanti antigenici dei neurofilamenti e ubiquitina. A differenza del Parkinson, in questa malattia le localizzazioni delle suddette lesioni sono:

- Diffusi a tutto l'encefalo in assenza di altre alterazioni nella forma pura
- Corticali associati alla malattia di Alzheimer

In effetti la demenza di Lewy si distingue in una forma pura e in una associata alla MA, ma la distinzione è alquanto difficile nella pratica.

La malattia pura è infatti simile alla MA, con una maggiore incidenza di disturbi psicotici, deliri e allucinazioni. Si ha anche una sindrome motoria simile al Parkinson ma senza tremori, che non risponde alla L-dopa.

Nell'80% dei casi di Parkinson, infine, sono presenti dei corpi di Lewy diffusi.

4.4D DEMENZA FRONTALE PRIMARIA

Sono una serie di quadri diversi e ancora non ben definiti, senza alterazioni istologiche caratteristiche e con un quadro clinico costituito prevalentemente da sindromi frontali.

All'esordio ci sono turbe della personalità, dei rapporti interpersonali, dell'umore.

Successivamente si ha una serie di disturbi del comportamento come apatia, perdita della capacità critica, tendenza ad imitare il comportamento degli altri.

L'evoluzione è la compromissione del lobo temporale e segni extrapiramidali.

Nel 20% dei casi si hanno corpi di Pick, se no le alterazioni sono varie e aspecifiche.

4.5 DEMENTE DI NATURA VASCOLARE

Forma classica

15% di tutte le demenze, condividono la genesi vascolare (non necessariamente infartuale). A volte si ha la presenza di lesioni vascolari dovute alle lesioni dei vasi della MA, e si parla quindi di demenza mista.

Patogenesi

Più che la quantità di tessuto compromesso, è importante la sua sede in quanto vi sono delle aree ritenute “strategiche”, come il talamo, l’ippocampo.

Inoltre il danno funzionale può essere maggiore di quanto appare alla TC, ed è importante valutare il quadro dal punto di vista metabolico con la PET o la SPET.

Si ipotizza anche che l’ischemia possa aumentare la produzione della proteina beta, quindi la frequente associazione fra la demenza infartuale e la MA potrebbe non essere casuale.

Si repertano quindi:

- Infarti multipli
- Stato lacunare vascolare
- Angiopatie infiammatorie
- Malformazioni AV
- Emorragie subaracnoidee

Clinica

Spesso esordio improvviso; la malattia prosegue classicamente a scalini, attraverso successivi episodi di ictus.

Si ha un declino intellettuale progressivo con riduzione della capacità di adeguarsi alla famiglia, alle relazioni interpersonali, ridotto interesse per l’ambiente, riduzione delle capacità intellettive, di critica e di giudizio.

Frequente il disorientamento nel tempo e nello spazio.

Si osserva spesso ipertensione, cardiopatie o aterosclerosi.

Sono frequenti i deficit neurologici focali che conseguono all’ictus. Esiste anche una scala di punteggio ischemico per i segni caratteristici di demenza vascolare, che permette la diagnosi differenziale di probabilità con la MA.

Diagnosi

Iter diagnostico:

- Identificazione della demenza con anamnesi, visita e test neurologici
- Identificazione delle lesioni vascolari cerebrali (dati clinici e neuroimaging)
- Esclusione delle cause di demenza diverse
- Diagnosi differenziale con malattia di Alzheimer (punteggio ischemico, con sensibilità del 70%)

Si tende anche qui a dare una valutazione di diagnosi di probabilità.

| | |
|-----------------------------|--|
| Demenza vascolare possibile | Demenza accertata ad esame clinico e MMS, associata a deficit neurologici focali |
| Demenza vascolare probabile | Sia aggiunge anche test neuropsicologici, dati di neuroimmagini che mostrano infarti cerebrali. Esclusione di altre patologie con quadro simile e della MA |
| Diagnosi certa | Quadro anatomopatologico (autopsia) |

Esami complementari sono quelli biochimico umorali per escludere cause metaboliche o endocrine di demenza, e le immagini radiologiche per rilevare le lesioni vascolari.

Terapia

Nessuna, salvo la prevenzione secondaria per impedire il verificarsi di nuovi eventi ischemici.

Demenza talamica

Tipo di demenza vascolare caratterizzata da lesioni vascolari al talamo. Si chiama anche **demenza sottocorticale** e si manifesta con apatia, inerzia, grave amnesia, rallentamento motorio e dei processi cognitivi.

Encefalopatia subcorticale aterosclerotica

Detta anche malattia di Binswanger, è una neuropatia rara provocata dall'ipertensione o dall'ischemia. Si repertano tre alterazioni fondamentali:

- Necrosi fibrinoide delle arteriole cerebrali
- Infarti lacunari multipli ai gangli della base, talamo e ponte
- Degenerazione della sostanza bianca delle regioni temporali e occipitali

Clinicamente si hanno sintomi di deficit neurologici focali, segno di demenza, di compromissione soprabulbare, segni extrapiramidali. Molto frequente l'associazione con ipertensione.

Le lesioni lacunari si riscontrano alla TC e RM come aree chiare simmetriche, dando un aspetto detto "leucoaraiosi".

La diagnosi è solo di probabilità.

4.6 DEMENTE DA PRIONI

Sono patologie legate alla presenza di una alterazione in una proteina detta **prionica** normalmente presente nel cervello sotto forma di una catena alfa.

Questa proteina, sintetizzata dal cromosoma 20, può per una mutazione assumere invece una struttura beta planare, e prende allora il nome di PrP alterata.

Questa proteina diventa quindi resistente al calore e alle proteasi, e si accumula nel cervello portando a degenerazione neuronale.

Inoltre, la presenza di una proteina prionica alterata induce la mutazione dopo la sintesi delle proteine normali vicine.

Questo permette quindi la possibilità di trasmettere la malattia attraverso l'ingestione e l'assorbimento delle proteine (resistenti alla digestione gastroenterica) presenti nel SNC di animali infetti.

Si ha quindi una serie di patologie che possiedono una epidemiologia da malattia genetica e da malattia infettiva contemporaneamente.

Furono scoperte nel 1959 similitudini fra lo Scrapie delle pecore e il Kuru dei cannibali della Nuova Guinea, ma la proteina fu identificata solo nel 1981.

Malattia di Creutzfeldt-Jakob

1/1.000.000 anno, 5% familiari, il resto sporadici per mutazione acquisita o contaminazione. Fonti di rischio infettivo sono il trapianto di cornea, strumenti contaminati, innesto di dura madre, estratto di ormone della crescita umano da cadavere. Tempo di incubazione 1-7 anni.

Tipicamente si ha uno stato spongioso della corteccia dei nuclei della base e la corteccia cerebellare, associato ad astrocitosi, gliosi e rarefazione neuronale.

Dal punto di vista sintomatologico si ha una triade:

- Demenza a rapida evoluzione
- Mioclonie spontanee o provocate
- Caratteristiche alterazioni EEG (onde trifasiche, bilaterali e sincrone, ad andamento ritmico con progressiva scomparsa del ritmo di fondo). Non sono specifiche

La demenza è rapidamente progressiva nel giro di pochi mesi; pria si hanno alterazioni della memoria, delle capacità cognitive e del linguaggio (soprattutto), poi intervengono mioclonie (non specifiche ma molto indicative di questo tipo di demenza) ed alterazioni dell'EEG.

VariantediHeidenham

Nel 1990 in Gran Bretagna, a seguito di una epidemia di BSE, si diffuse fra la popolazione una variante allarmante della CJ. L'associazione con la BSE non è mai stata provata, ma è fortemente sospetta. Questa nuova forma, di cui si sono riscontrati sporadici casi anche in Italia, differisce dalla CJ classica per:

- Precocità dei sintomi (breve incubazione) con decorso inferiore a 7-8 mesi
- Colpisce i soggetti giovani
- Possibilità di interessamento della corteccia occipitale (cecità) e dei motoneuroni spinali (variante amiotrofica)

Kuru

Patologia originalmente sconosciuta, ma endemica nelle isole orientali della Nuova Guinea fra le popolazioni Fore che praticavano il cannibalismo (alimentazione rituale con cervello dei familiari defunti). Questa pratica era il mezzo di propagazione della malattia.

Si pensa ad un caso di CJ sporadico propagatosi nei secoli con il cannibalismo.

Alterazioni tipiche neuropatiche sono le placche di amiloide (dette placche di kuru) nello strato delle cellule del Purkinje nella corteccia.

Si ha atasia cerebellare, seguita non sempre da decorso ed esito letale entro l'anno.

MalattiadGerstmann-Strausslerscheinker

Malattia familiare rara (1/10⁷), caratterizzata da una sindrome cerebellare progressiva, con demenza e segni piramidali e decorso variabile fra 5 e 15 anni.

Si formano placche di amiloide formate da PrP in corteccia cerebrale e cerebellare. Sono state descritte varianti con mutazioni diverse della PrP.

Insonniafamiliarefatale

Malattia familiare a caratteristiche dominanti, costituita da insonnia globale, resistente ai farmaci, mioclonie e demenza.

Si ha una grave e selettiva rarefazione dei nuclei medio-dorsali del talamo.

E' causata da una alterazione specifica della PrP.

4.7 ALTRE FORME DI DEMENZA

In questo capitolo vengono elencate altre forme di demenza, che fanno parte di malattie più ampie trattate in altri capitoli.

Queste patologie vengono a volte chieste assieme alle demenze sopra descritte.

Demenze endocrine metaboliche

Sono in genere riconoscibili per i diversi sintomi di alterazione sistemica e per le alterazioni metaboliche specifiche.

- Demenza in corso di mixedema
- Demenza epatica
- Demenza uremica
- Malattia di Wilson
- Demenza dialitica

Idrocefalo normoteso

Malattie carenziali

- Sindrome di Korsakoff-Wenicke
- Pellagra
- Malattia di Marciafava-Bignami
- Deficit di B12 e folati
- Encefalopatie tossiche da farmaci

Malattie infettive

- Criptococcosi
- Lue
- AIDS

Altre condizioni

- Tumori cerebrali e sindrome paraneoplastiche
- Traumi cranici
- Sclerosi multipla
- Morbo di Whipple

CAP 5 MALATTIE DEL SISTEMA EXTRAPIRAMIDALE

5.1 IL SISTEMA MOTORIO, VISIONE D'INSIEME (NEUROANATOMIA FUNZIONALE)

Il sistema motorio ha due funzioni:

- Posturale
- Di movimento

Non si riesce a fare un movimento corretto se non c'è prima la corrispondente postura che lo permette. Poiché inoltre anche la postura è un fenomeno dinamico, si parla preferibilmente di **motilità di sostegno e motilità intenzionale**.

Le strutture per il controllo dei movimenti si trovano in tutto il SNC con una organizzazione gerarchica:

- **Motoneuroni inferiori** (nuclei motori del tronco encefalico e spinali)
- **Gangli della base e cervelletto**
- **Motoneuroni superiore**: fascio piramidale e altre vie indirette che influenzano i motoneuroni inferiori. Il fascio piramidale è il solo fascio di connessione diretto fra la corteccia cerebrale e il midollo spinale. Le altre vie tramite le quali la corteccia è in grado di influenzare il moto sono tutte indirette:
 - Cortico rubro spinale
 - Cortico reticolo spinale
 - Cortico vestibolo spinale
 - Cortico tetto spinale
- **Corteccia**: motoria primaria, premotoria, supplementare.

Le fibre provenienti da queste aree raggiungono la corona radiata, discendono attraverso il braccio posteriore della capsula interna, attraversano il tronco cerebrale e si decussano nella metà inferiore del bulbo, dove il 75% di esse si incrociano. Questo fascio di fibre costituisce il fascio piramidale, ma prima di attraversare il bulbo manda delle collaterali per lo striato, il talamo, il nucleo rosso, il cervelletto e la formazione reticolare. Una parte di queste fibre inoltre non è diretta al midollo spinale ma ai nuclei motori dei nervi cranici (**fascio cortico-bulbare**, con innervazione bilaterale, cioè sia crociata che omolaterale).

Questa via poi arriva al midollo spinale e si distribuisce ai neuroni della sostanza grigia midollare nella zona intermedia, dove ci sono i **neuroni internucleari**, da cui gli impulsi passano ai motoneuroni periferici. Il 20-30% delle fibre invece raggiunge direttamente il motoneurone periferico.

I movimenti si possono distinguere in tre grandi gruppi:

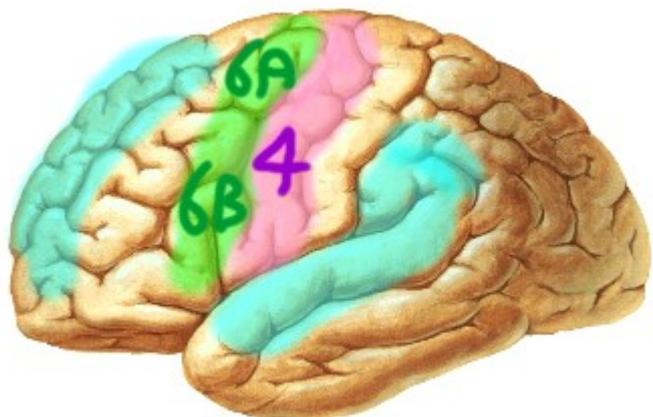
- Volontari
- Riflessi
- ritmici

Aree motorie corticali

Motrice primaria

Anteriormente al solco centrale, occupa la zona del giro precentrale ed è corrispondente all'area 4 di Brodman; è costituita da una rappresentazione somatotopica del corpo umano in cui ogni zona della corteccia motoria è collegata con i motoneuroni di una precisa zona dell'organismo.

Questo "homunculus motorio" è disposto in questo modo: osservando la corteccia in sezione frontale, nella parte interemisferica è rappresentato il piede, la gamba, il tronco, poi di



seguito l'arto superiore e la mano (siamo già in regione temporale). Il resto è occupato dal volto e dalla faringe. Ogni corteccia si riferisce all'emisfero controlaterale.

Lo spazio occupato da ogni zona dipende dalla finezza dell'innervazione motoria in quella zona, così che la mano e il volto occupano la massima parte dell'homunculus.

Area Premotoria

E' anteriormente all'area 4 ed è costituita dall'area motrice supplementare (6A) e dalla corteccia premotoria laterale (6B).

I movimenti prodotti da questa corteccia sono complessi e evocano contrazioni coordinate di muscoli che agiscono su articolazioni diverse.

Area motoria del circolo

Viene usata per i movimenti oculari

Altre aree corticali implicate nel moto

- **Aree motorie frontali:** sono importanti per organizzare l'inizio del movimento (volontà e ideazione del moto) e per mantenere le sequenze dell'azione motoria. Infatti l'interessamento dei lobi frontali può dare una sindrome caratterizzata da lentezza dei movimenti e ipocinesia. L'esitazione all'inizio del moto, lo strascicamento dei piedi, il "congelamento" e la comparsa di riflessi primitivi sono tutti segni di una compromissione della corteccia frontale. Infatti la corteccia frontale e i gangli della base sono entrambi implicati nel mantenere la sequenza ritmica del comportamento e del movimento.
- **Aree parietali:** sono importanti per gli aspetti spaziali e per guidare il movimento volontario attorno, nello spazio. Lesioni di queste aree inducono infatti difetti come l'atassia ottica, l'incapacità di esplorare oggetti nello spazio. Si pensa che la parte superiore del lobo parietale sia importante per localizzare oggetti nello spazio con la vista, quella superiore invece per guidare l'attivazione del sistema motorio in risposta a informazioni dello spazio circostante (raccolgere cose al volo, evitare ostacoli eccetera).

Si ignora dove avviene di preciso il trasferimento delle informazioni visive in informazioni motorie e forse questo processo implica anche l'attività del cervelletto.

Proiezioni alla corteccia motoria

La corteccia motoria è collegata con molte aree sia sensitive che somatiche, corticali e non.

Queste proiezioni alla corteccia possono essere divise in quattro gruppi.

Talamiche

Sono la maggior parte, provengono dal complesso ventrolaterale del talamo VL, che riceve a sua volta dai gangli motori e dal cervelletto. I nuclei ventricolari laterali del talamo si dividono in esterni ed interni, e a loro volta conducono le proiezioni di:

- Cervelletto alla corteccia premotoria (**nuclei esterni**)
- Gangli della base alla corteccia motoria (**nuclei interni**)

Della corteccia sensitiva

Tutta la corteccia somatosensitiva (aree 1,2,3) e quella parietale posteriore proietta alla corteccia motoria. Anche la corteccia sensitiva ha una rappresentazione somatotopica e questa è rispettata nel proiettare a quella motoria, così che le sensazioni ricevute dalla corteccia che analizza il piede sono ritrasmesse a quella che muove il piede.

Delle aree associative

Le aree associative proiettano tutte alla corteccia motoria, in particolare quelle della corteccia parietale posteriore interessata all'integrazione visivo-motoria da parte del lobo temporale, della corteccia prefrontale e della corteccia insulare.

Altre proiezioni

Numerose altre strutture proiettano alla corteccia motoria, con un ruolo modulatorio sulla sua attività:

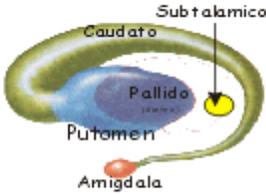
- Tronco encefalico (aminergiche).
 - Serotonergiche del nucleo del rafe
 - Noradrenergiche del locus coeruleus
 - Dopaminergiche del tetto del mesencefalo

- Proiezioni dei nuclei interlaminari del talamo (ruolo sconosciuto)
- Proiezioni colinergiche (processo di memorizzazione)

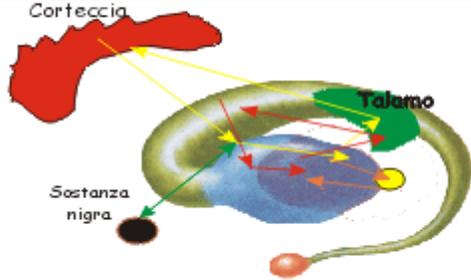
Gangli basali (sistema extrapiramidale)

Questi gangli sono chiamati anche **sistema extrapiramidale** per via delle loro numerose proiezioni discendenti di moto al di fuori del sistema piramidale. Le malattie di questi nuclei verranno trattate successivamente nel resto del capitolo.

Vie dei nuclei della base

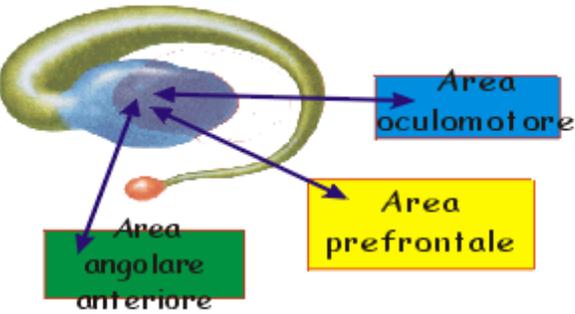


I nuclei della base sono responsabili del controllo non volontario del movimento e sono collegati fra di loro da particolari **circuiti a retroazione** e **circuiti paralleli**. Sono costituiti dal nucleo caudato, dal lenticolare (costituito da pallido e putamen), dal nucleo subtalamico di Lewis



Il caudato, il putamen e il pallido prendono nel complesso il nome di **striato**. I circuiti a **retroazione** sono 4:

1. **Cortico-striato-pallido-talamo-corticale**
2. **Pallido-subtalamico**
3. **Nigro-striato-nigrico**
4. **Caudato-putamen-pallido-talamo-caudato**



I circuiti che invece agiscono in **parallelo** sono connessioni fra le varie sedi cerebrali implicate nel movimento e i nuclei della base.

Con i circuiti a **retroazione** i nuclei della base possono integrare le informazioni della corteccia motoria tenendo conto soprattutto **di una serie di programmi appresi memorizzati nella corteccia prefrontale**. In questo è fondamentale il primo circuito che si occupa di prendere le informazioni sugli schemi motori conosciuti da questo "deposito" e, dopo averle integrate con le informazioni sul movimento, proiettare alla corteccia premotoria per la creazione del programma di moto. La maggior parte di questi circuiti ha attività inibitoria.

Con i circuiti **paralleli** i nuclei della base riescono invece a **condensare e proiettare verso la corteccia motoria le varie informazioni che provengono dalle aree sensitive e associative**.

I nuclei pallido, caudato e putamen costituiscono nel complesso il nucleo striato. Il pallido è la parte filogeneticamente più antica (paleostriato), gli altri due costituiscono il neostriato.

Le vie corticali afferiscono soltanto allo striato:

- Area motoria e somatosensoriale → putamen
- Aree corticali associative → caudato

Allo striato "nuovo" arrivano anche le vie mesencefaliche (via nigro-striatale, al caudato e al putamen dello stesso lato). Questa via, dopaminergica, assume una fondamentale importanza nel morbo di Parkinson; e infine arrivano allo striato le fibre del talamo.

Allo striato "vecchio" invece arriva una componente di fibre di provenienza corticale che transitano attraverso il putamen e il caudato. Come si è detto sopra, queste fibre sono diverse (le prime della corteccia motoria, le seconde associative) e proiettano infatti in parti diverse del pallido (rispettivamente terzo dorsale e due terzi ventrali).

Sul pallido è incentrata la importante via a retroazione (la 2 dello schema soprastante) pallido-subtalamica.

Il nucleo subtalamico si trova lungo la superficie dorsomediale della capsula interna, ed è costituito quasi esclusivamente da neuroni eccitatori a **glutammato**. **Il pallido è infatti l'unica via eccitatoria dei nuclei della base.**

Riceve principalmente dalla corteccia (tramite lo striato) e dal pallido, e trasmette, eccitandoli, a molti nuclei motori.

La **sostanza nera** è localizzata nel tetto del mesencefalo e divisa in una parte compatta (dopaminergica) e reticolata (gabaergica). E' collegata come detto allo striato a doppio filo, e con meno fibre al talamo, al tetto e al tegmento del mesencefalo.

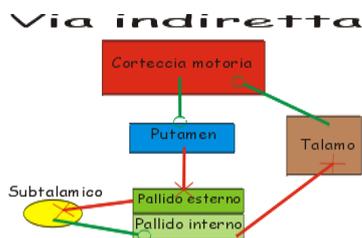
Attività dei nuclei della base

Si può schematicamente dire che il **neostriato** (putamen e caudato) sono la parte ricettiva, il pallido quella proiettiva.

Il resto dei nuclei della base svolgono funzione di integrazione, filtraggio e condensazione dell'informazione.

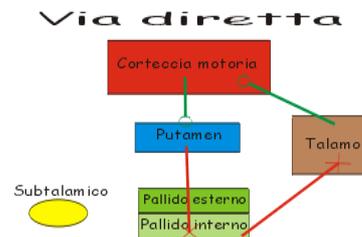
Il sistema extrapiramidale opera comunque come una unità funzionale. Si può, semplificando, dire che questo sistema aiuta il sistema piramidale ad effettuare una corretta organizzazione motoria, e che senza di esso il moto risulta non impossibile, ma scoordinato e anomalo. Si occupa in definitiva di integrare il movimento che si sta svolgendo con tutte le informazioni visive, labirintiche, propriocettive che giungono dalla periferia.

Questo sistema agisce in soldoni una **facilitazione o inibizione dell'attività corticale di moto** tramite due vie, dette diretta e indiretta, che finiscono entrambe per influenzare l'attività di scarica del talamo sulla corteccia motoria e quindi effettuare una facilitazione o inibizione del movimento.



Sulla base di queste attività si possono poi catalogare facilmente tutte le malattie della via extrapiramidale, facendole risalire alla carenza o all'eccesso di attività di uno o l'altro dei nuclei della base.

La via indiretta viene ad attivare l'inibizione del pallido interno sul talamo, diminuendo l'attività di scarica di esso sulla corteccia. Risultato: **inibizione del moto**.



La via diretta invece diminuisce l'attività inibitoria del pallido sul talamo, permettendo ad esso di provocare una facilitazione della corteccia.

Risultato: **facilitazione del moto**



Tutto questo avviene ovviamente integrando le informazioni ricevute dalla periferia e dalla corteccia associativa: insomma alla fine il sistema extrapiramidale agisce come un freno o un acceleratore automatico sull'attività della corteccia.

Però questa è solo una parte della sua funzione, perché ha anche delle vie discendenti di moto.

Cervelletto

Nel moto il cervelletto svolge anche lui un ruolo di coordinazione, simile a quello che svolge il sistema extrapiramidale. Questo verrà approfondito nella parte sulle malattie del cervelletto.

E' diviso in tre parti:

- **Archicerebellum:** lobulo flocculo-nodulare. E' collegato con i nuclei vestibolari e questi con il midollo spinale (vie vestibolo spinale). Questa parte del cervelletto e questa via serve al mantenimento dell'equilibrio. E' la parte più antica e funzionalmente meno complessa del cervelletto.

Sintomi della compromissione di questa parte sono:

- Atassia: camminare con tendenza a cadere, allargando la base di appoggio.
- Nistagmo: sempre presente quando è interessato il sistema vestibolare. Il nistagmo non viene notato dal paziente.
- **Paleocerebellum:** lobo anteriore. Riceve le vie spinocerebellari (informazione propriocettiva) e scarica al nucleo rosso, che a sua volta si scarica sul midollo spinale (via rubro-spinale). Agisce principalmente sul mantenimento della postura

Sintomi della compromissione di questa parte sono:

- Atonia o ipotonia a seconda della lesione centrale sottostante
- Suddivisione in piccoli scatti del movimento grossolano, fino al tremore intenzionale nelle fasi terminali
- **Neocerebellum:** lobo posteriore, emisferi cerebellari. E' collegato con la corteccia cerebrale con i nuclei pontini. E' implicata nella regolazione dei movimenti corticali che avvengono a livello corticale.

Sintomi della compromissione di questa parte sono sempre omolaterali alla lesione:

- Ipermetria: allungamento del percorso nella prova indice naso
- Alterazione della prova calcagno ginocchio
- Frenage: tentativo di compenso dell'ipermetria, in cui il paziente inizia a "frenare" il movimento verso la fine, senza tuttavia riuscire ad arrestarlo correttamente.

Motoneurone inferiore

E' l'effettore finale di tutto il sistema di moto. Ogni motoneurone spinale o del tronco dell'encefalo è collegato con fibre muscolari, in numero variabile da poche a circa 100-200.

L'insieme di motoneurone inferiore, fibra nervosa, placca neuromuscolare e fibra muscolare costituisce una **unità motoria**.

I riflessi segmentali spinali, infine, coordinano l'attività di agonisti e antagonisti (impedendo che vengano attivati insieme), e coordinano quella dei muscoli sinergici e posturali. Le attività motorie sono svolte dai motoneuroni alfa, che sono attivati dalle vie di moto centrali, e da quelli gamma, che attivano i riflessi spinali.

Sindromi Piramidali ed Extrapiramidali

In genere un sistema per distinguere all'osservazione grossolana il tipo di lesione è questo confronto.

| Piramidale | Extrapiramidale |
|--|---|
| Deficit di forza Ipereflessia Spasticità | Ipertonia e rigidità Bradicinesia Alterazione della postura |
| Lesioni con deficit di forza specifico in un determinato distretto | Lesioni senza deficit di forza con segni clinici tipici |

5.2 SINDROMI ACINETICO IPERTONICHE (PARKINSONISMI)

Vari tipi di patologie dei gangli della base che si basano tutte sulla presenza di acinesia, ipertonia e tremore. Il quadro più comune è appunto quello detto "Parkinsonismo", una eterogenea condizione che dipende da numerose cause:

- **Idiopatico:** Morbo di Parkinson
- **Sintomatico:** da cause note, come:
 - Encefaliti
 - Farmaci (antagonisti della dopamina, depletori delle riserve, antagonisti del calcio, litio)
 - Tossici (manganese, mercurio, metanolo, cianuro, disolfuro di carbonio)
 - Anossia da CO
 - Encefalopatia vascolare
 - Trauma cranico (demenza del pugile)
 - Idrocefalo

- Degenerazione metabolica
- **Forme multisistemiche:**
 - Sporadiche: atrofie multisistemiche, paralisi sopranucleare progressiva, degenerazione corticale e basale, Guam, Alzheimer con Parkinson
 - Familiari: Wilson, Huntington e Spatz, e altre malattie degenerative familiari

Affronteremo in questo capitolo diverse di queste condizioni, iniziando dalla più importante e frequente, il Parkinson idiopatico.

Prima di questo, riportiamo una tabella schematica che aiuta ad orientarsi fra le varie forme di Parkinson.

| <i>Caratteristiche cliniche che orientano verso una diagnosi diversa da malattia di Parkinson idiopatica</i> | |
|--|------------------------------------|
| CARATTERISTICA | MALATTIA |
| Esordio simmetrico | Molte forme di P non idiopatico |
| Assenza di tremore a riposo | Parkinson Plus |
| Grave ipertono unilaterale Segni sensoriali corticali Aprassia unilaterale Mioclono corticale unilaterale Arto alieno | Degenerazione cortico-basale |
| Demenza precoce Psicosi alla somministrazione di l-dopa | Malattia da corpi di Lewy |
| Perdita precoce dei riflessi posturali Alterazione dei movimenti oculari verso il basso Rughe frontali Freezing puro Braccia abdotte durante il cammino | Paralisi sopranucleare progressiva |
| Disartria e dismetria cerebellare Stridore laringeo da paralisi della corda vocale Segni di interessamento del II motoneurone Ipotensione ortostatica Incontinenza, impotenza o altri segni autonomici | Atrofia multisistemica |

PARKINSON IDIOPATICO

E' una malattia a decorso cronico progressivo definita clinicamente da:

- Tremore
- Rigidità
- Bradi-acinesia (sufficiente a volte a fare diagnosi)
- Instabilità posturale

Un solo item è sufficiente a far sospettare la malattia. Segni accessori sono l'amimia, il blefarospasmo e i disturbi vescicali.

Dal punto di vista neuropatologico si riscontrano gravi **alterazioni degenerative della porzione compatta della sostanza nera dei nuclei della base**. Nei neuroni residui si repertano caratteristiche inclusioni che sono i **corpi di Lewy**.

Come conseguenza della perdita della sostanza nera si ha una **grave carenza di dopamina nello striato**. A questo si unisce uno squilibrio generalizzato in molti neurotrasmettitori di questa regione tale da portare alla fine ad una **diminuzione dello stimolo facilitante alla corteccia (diminuzione della via diretta dei nuclei della base)**.

Epidemiologia

50-60 anni, esordio insidioso.

Incidenza: 1/4000/anno (sopra a 50 anni 1/1000/anno)

Prevalenza: 65-240/100000

Lieve preponderanza M

Il P può insorgere anche nel giovane, dove è più grave sia per sintomatologia più pesante che per la maggior sofferenza del soggetto alle limitazioni della vita sociale.

Eziologia

Il meccanismo con cui avviene la distruzione delle cellule della compatta della sostanza nera è sconosciuto. Le teorie più discusse sono:

- Presenza di tossici di origine ambientale (pesticidi, diserbanti) che formino con l'azione delle MAO-B composti letali per le cellule → praticamente abbandonata
- Tossici diffusamente distribuiti che, in soggetti geneticamente predisposti, provochino la degenerazione neuronale (ipotesi suffragata da una modesta percentuale di casi familiari di P)
- Teoria dei "radicali liberi": tossici endogeni prodotti dal metabolismo della dopamina.

Patogenesi

Il paziente diventa sintomatico quando vi sia una compromissione della SN superiore al 75%. Questa sostanza ha poche cellule (da 100 mila a 1 milione).

Il depauperamento neuronale, la diminuzione di dopamina nello striato e la gravità della sintomatologia clinica vanno tutte di pari passo.

Vi è una fase preclinica in cui i valori di dopamina e di neuroni dopaminergici si mantengono al di sopra del 25% del normale, e poi inizia l'esordio clinico della malattia.

Altro dato importante sembra la riduzione dei neuroni gabaergici che agiscono sulla sostanza nera, inibendola: forse questa riduzione porta ad un sovraccarico funzionale dei neuroni dopaminergici con successivo esaurimento.

Le più recenti acquisizioni indicano come fattore patogenetico principale uno scompenso fra la concentrazione di dopamina e quella di acetilcolina, a favore di quest'ultima, in tutto il complesso nigro-striatale.

Alla neuroanatomia si osservano una serie di alterazioni a livello della sostanza nera, parte compatta, con riduzione dei neuroni e sostituzione progressiva da parte della glia. Si repertano anche i corpi di Lewy: non sono patognomonici, ma si considerano indispensabili per confermare la diagnosi.

Sono inclusioni citoplasmatiche ialine con parte centrale fortemente acidofila nei neuroni dopaminergici superstiti e anche nelle altre formazioni pigmentate del SNC.

Clinica

La sintomatologia si instaura in maniera insidiosa.

→ **Esordio**: 70% tremore; più raramente impaccio motorio, irrigidimento, dolori o depressione dell'umore. Questi sintomi aspecifici possono essere presenti per mesi prima che la malattia diventi conclamata. I disturbi sono unilaterali e rimangono tali anche per molti anni, ma alla fine interessano anche l'emisoma controlaterale.

La triade della malattia conclamata è tremore, rigidità, acinesia. Tardivamente si osservano disturbi dell'equilibrio.

In parallelo a questi sintomi classici motori molti pazienti sviluppano anche alterazioni dell'umore: passività, depressione, demenza.

→ **Tremore**

Si manifesta a riposo: è una contrazione ritmica dei muscoli antagonisti con scosse di circa 4-6 Hz. Durante l'esecuzione di movimenti volontari il tremore scompare (nelle forme avanzate si attenua soltanto).

Tutte le emozioni, la fatica, lo stress, le condizioni in cui il paziente si sente osservato aumentano il tremore, mentre la tranquillità e il riposo lo riducono. Scompare completamente durante il sonno.

Inizia tipicamente all'estremità distale dell'arto superiore: le dita della mano sono le prime coinvolte in un continuo movimento di abduzione-adduzione del pollice e flessione-estensione delle dita (contare monete). L'arto inferiore è colpito meno frequentemente, raramente in fase iniziale.

Oltre al tremore a riposo tipico in molti pazienti P nascono altri tipi di tremore, come quello posturale degli arti superiori con frequenze in genere più alte, attorno a 7-11 Hz. Essendo questi tipi di tremore molto precoci possono creare problemi di diagnosi differenziale con il tremore essenziale.

→ **Rigidità**

Caratteristica e costante, può essere un sintomo di esordio e costituire per lungo tempo l'unica evidenza della malattia.

E' un irrigidimento marcato e costante di tutti i muscoli, che si manifesta come resistenza al movimento passivo: tale resistenza è identica in tutte le fasi del movimento indotto e a qualsiasi velocità avvenga.

Viene paragonata alla flessibilità della cera e si chiama anche "segno della statua di cera".

Si localizza alla muscolatura assiale cervicale e prossimale degli arti inizialmente. Successivamente interessa le estremità e soprattutto flessori e adduttori: questo determina un atteggiamento "contratto" del Parkinson definito "camptocormia".

Al movimento passivo dell'arto inferiore si può osservare il cedimento ritmico, a scatti, definito come "segno della ruota dentata".

Come il tremore, anche la rigidità è aumentata da freddo, emozioni, fatica e sforzo, mentre si attenua durante il sonno.

→ **Acinesia**

Globale riduzione della motilità (volontaria, automatica, associata e riflessa), accompagnata da bradicinesia (riduzione della velocità dei movimenti).

Il paziente ha bisogno di attenzione e concentrazione per effettuare quei movimenti normalmente automatici e spontanei. Riduce ad esempio la gestualità durante una conversazione, poiché ogni movimento comporta una grande fatica.

I movimenti ripetitivi come battere le dita ritmicamente sul tavolo sono svolti lentamente e in maniera incompleta; la deambulazione è lenta a piccoli passi senza movimenti pendolari degli arti. Si hanno difficoltà soprattutto ad iniziare la marcia, e il paziente inizia a camminare soltanto dopo numerosi tentativi di messa in moto.

Analoghe difficoltà si osservano quando il paziente tenta di evitare un ostacolo o di cambiare direzione, e portano ad un improvviso "blocco" della deambulazione.

L'atteggiamento spontaneo in flessione del tronco comporta un camminare con il bacino in avanti, descritto come se il paziente tentasse di inseguire il proprio centro di gravità.

L'espressione facciale normale viene persa precocemente: i tratti fisionomici sono fissi, e si perde la capacità di esprimere emozioni e sentimenti, conferendo al paziente un atteggiamento inespressivo e impassibile. Anche il linguaggio risente della globale acinesia, divenendo monotono, lento, senza inflessioni. Dopo alcuni minuti si può osservare una tendenza ad una progressiva accelerazione del linguaggio.

Nelle forme avanzate si può avere tendenza alla ripetizione continua di una parola o di una sillaba (palilalia). Inizialmente si hanno anche compromissioni della scrittura, che diventa sempre più piccola e meno chiara.

→ **Alterazioni posturali**

Oltre alla camptocormia, che può portare a fenomeni di scoliosi, si osservano anche deformazioni delle mani e dei piedi con estensione delle falangi e dell'alluce, e progressivamente difficoltà dei meccanismi riflessi di fissazione posturale che possono limitare grandemente l'autonomia del paziente.

→ **Alterazioni cognitive (Parkinson e demenza)**

Le alterazioni del comportamento e dell'umore sono frequenti; il declino cognitivo è meno facilmente valutabile, ma si ritiene che interessi circa il 20% dei pazienti affetti.

Sebbene sia difficile valutare l'incidenza di demenza in questi pazienti per la difficoltà di esecuzione di test specifici, si può comunque dire che il tipo di deficit riguarda soprattutto le attività frontali (alterazioni della fluenza verbale, capacità visivo-spaziali, ridotta capacità di ricordo eccetera).

→ **Altri sintomi**

Parestesie e disestesie di vario tipo, dolori e crampi muscolari mal localizzati, limitazione dello sguardo coniugato, ridotta velocità di movimenti saccadici.

Sialorrea frequente, segno di una difficoltà notevole alla deglutizione, e a volte accompagnata da disfagia. Presente sempre una importante distonia vegetativa con:

- Iperidrosi
- Secchezza della cute
- Costipazione
- Possibili alterazioni della termoregolazione
- Ipotensione ortostatica (10%)

Diagnosi

E' clinica, e si basa sul riscontro della triade sintomatologica e a volte la diminuzione della captazione dei analoghi marcati della DOPA a livello striatale con la PET.

La diagnosi differenziale si pone con altri tipi di tremore e con le sindromi di Parkinson "non essenziali".

Essendo essenzialmente una diagnosi probabilistica, sono utili degli item:

| A favore | Contro |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Esordio unilaterale • Tremore a riposo classico • Decorso lentamente progressivo • Risposta positiva alla L-DOPA | <ul style="list-style-type: none"> • Mancata risposta alla L-DOPA • Riscontro di alterazioni cognitive precoci • Compromissione autonoma • Alterazioni della motilità oculare • Segni cerebellari o piramidali |

Il decorso è variabile, lentamente ma inesorabilmente progressivo: estremi di grande benignità e grande malignità sono frequenti, e il decorso è di conseguenza più o meno rapido.

Attraversa essenzialmente due fasi, una detta **compensata** in cui c'è una buona risposta alla terapia, e una detta **scompensata** in cui invece si hanno delle manifestazioni di ipocinesia e ipercinesia.

Terapia fase compensata

Le scelte terapeutiche possibile sono:

- Levodopa
- Dopaminoagonisti
- Anticolinergici
- L-deprenyl
- Amantadina

Di solito, per motivi che vedremo, si preferisce cominciare con i soli dopaminoagonisti aggiungendo in seguito gli altri farmaci quando se ne manifesta la necessità clinica

L-DOPA

→ **Complicanze**

Il farmaco agisce efficacemente e rapidamente ma con il passare del tempo, in media dopo 5 anni di trattamento, si verificano una serie di fenomeni globalmente definiti **long term levodopa syndrome**.

Questi fenomeni sono:

- Accorciamento della durata d'azione del farmaco (da 4 ore iniziali fino a 1-2 ore)
- Fenomeni di "on/off" per riduzione della finestra terapeutica
- Turbe neuropsichiatriche del sonno e allucinazioni

I primi due fenomeni sono i più frequenti e importanti, in particolare il secondo. Essi derivano, secondo le moderne ricerche, dalla progressiva riduzione dei neuroni della sostanza nera e dello striato: in questo modo diventa difficile per essi sintetizzare una adeguata quantità di dopamina dalla L-DOPA somministrata, e si ha una variazione ciclica della sensibilità dei recettori ad essa.

Nella pratica clinica, si osserva quindi una riduzione della finestra terapeutica fra i livelli di dopamina necessari a ridurre l'ipocinesia (innalzamento della soglia di effetto) e quelli che provocano ipercinesia (abbassamento della soglia di tossicità).

Poiché allo steady state la dopamina ha comunque una fluttuazione di concentrazione plasmatica notevole, il paziente che subisce la riduzione della finestra va incontro a un ciclo di effetti di questo tipo:

- Fase OFF ipercinetica: la dopamina supera il livello di ipercinesia, e si hanno una serie di discinesie che limitano i movimenti del paziente
- Fase ON: la dopamina è nella finestra terapeutica
- Fase OFF ipocinetica: la dopamina scende sotto il livello di ipocinesia, con conseguente limitazione del movimento del paziente

I fenomeni ON/OFF possono essere prevedibili e ciclici (e si possono ridurre frazionando la dose), ma anche imprevedibili e sporadici (molto più pericolosi)

→ **Trattamento**

Neurotrasmettitore che agisce sia a livello ipotalamico (rilascio PRL inibitorio) e l'affettività nella via mesolimbica.

Viene sintetizzata dalla tirosina che passa la BBB, subisce un trasporto intraneuronale, diventa levodopa e in seguito dopamina. Si somministra **levodopa** quindi perché è ben assorbita nell'intestino, ed è il precursore immediato della dopamina.

Questa viene rilasciata nello spazio sinaptico e inattivata con due meccanismi, il reuptake e la metabolizzazione con le MAO, diventando acido omovanilico.

I recettori dopaminergici sono due, D1 (amp ciclico dipendente) e D2 (non amp ciclico dipendente): la dopamina ha affinità maggiore per il D2.

Se somministrata per os la **levodopa** viene assorbita nel duodeno a pH basso: rallentamenti dello svuotamento gastrico ne diminuiscono l'assorbimento.

Il picco di concentrazione plasmatica è dopo 1-2 ore. La trasformazione periferica della L-dopa in intestino e plasma è svantaggiosa poiché la dopamina completa non passa la BBB: si danno quindi degli inibitori di questa trasformazione. Tali inibitori sono:

- Carbidopa: 1:20 con la dose di dopamina
- Benzerazide: 1:4 con la dose di dopamina (non approvata dalla FDA perché provoca difetti ossei)

Per entrare nel SNC la L-dopa sfrutta un carrier saturabile che trasporta aminoacidi a lunga catena: dopo il pasto la concentrazione di questi aumenta e la disponibilità di L-dopa diminuisce, provocando a volte fluttuazioni motorie nel paziente.

Probabilmente la trasformazione della l-dopa in dopamina, con la formazione di composti metilati, accelera il degrado dei neuroni dopaminergici della sostanza nera.

Gli inibitori COMT/MAO diminuiscono questo effetto. In ogni caso i neuroni della SN residui sono più attivi metabolicamente e la loro attività di trasformazione della dopamina ne può provocare esaurimento funzionale.

→ La terapia con dopamina va iniziata **il più tardi possibile**, quando le condizioni del paziente la richiedono, poiché la terapia con dopamina accelera la progressione verso la fase scompensata della malattia. Di solito la necessità di dopamina si manifesta dopo 5 anni dalla diagnosi, ma nell'anziano che non ha una lunga aspettativa di vita si può scegliere di usarla subito.

Un altro motivo per cui si sceglie di iniziare tardi è che la terapia fatta fin dall'inizio con i dopaminoagonisti ha una minor incidenza della fase complicata della malattia.

→ Il dosaggio del farmaco deve essere **il minimo efficace**, per ridurre le complicazioni dovute alle fluttuazioni di concentrazione plasmatica e di ON/OFF. Poiché si pensa che questa variazione dipenda anche dalla riduzione della durata di effetto del farmaco, si è pensato di ridurre i fenomeni On/Off mantenendo stabile la concentrazione plasmatica con farmaci a lento rilascio controllato. In questo modo però la biodisponibilità di dopamina si riduce di circa il 60% e bisogna tenerne conto.

Esistono due formulazioni ritardate attualmente in commercio:

- Madopar HBS: 100 mg di L-dopa e 25 mg di benserazide in una matrice racchiusa in una capsula di gelatina che si scioglie nello stomaco e vi resta a lungo. La dopa viene liberata gradualmente e si ha una certa stabilità dei livelli plasmatici. Non si hanno però grandi vantaggi se la sintomatologia on/off è già comparsa.
- Sinemet CR: 200 mg dopa /50 carbidopa su matrice polimerica. Vi è una liberazione iniziale rapida di dopamina e successivamente una ritardata per fornire un effetto terapeutico tangibile all'inizio. Stessi problemi dell'altro.

Dopaminoagonisti

Sono composti capaci di stimolare per azione diretta i recettori dopaminergici senza **alcun intervento sul neurone della SN**. Sono attivi prevalentemente sui D2 e molto molto meno sui D1.

Hanno diversi vantaggi rispetto alla levodopa e di solito si comincia la terapia solo con questi. **Oggi si tende però a dare fin dall'inizio un basso dosaggio di l-dopa e a saltare la monoterapia con dopaminoagonisti.**

- Non necessitano di attivazione e di carrier
- Non provocano discinesie e fluttuazioni motorie
- Hanno emivita più lunga e stimolazione dopaminergica protratta e stabile
- Sono facilmente somministrabili per via sottocutanea

Però agiscono solo sul D2 e quindi possono essere dati da soli solo nella fase iniziale della terapia quando vi è ancora una sufficiente quantità di dopamina endogena. Inoltre l'effetto acuto sui sintomi è minore e quindi sono meno tollerati.

In commercio esistono soltanto la **bromocriptina (parlodel)** e il **lisuride (dopergin)**. In casi particolari si usa l'**apomorfina**. Ci sono anche pergolide, pramipexolo e ropinirolo.

La più usata è la **bromocriptina**. E' assorbita nel duodeno, si lega alla albumina sierica al 90-95% e viene escreta con la bile dopo diverse tappe metaboliche. Ha una emivita di 3 ore con picco di 1 ora e mezzo.

Latenza: 2-4 ore, durata 3-4 ore.

Deve essere data inizialmente a basso dosaggio per ridurre l'intolleranza; gli effetti si riducono nel tempo dopo circa 2-3 anni nel 75% dei pazienti non ci sono più.

Si usa con la levodopa permettendo di ridurre gli effetti collaterali e anche il dosaggio complessivo di dopamina, e sembra anche le fluttuazioni motorie.

Gli effetti collaterali (nausea, vomito, ipotensione ortostatica) sono frequenti e gravi. Si ha anche vasocostrizione, lievi aritmie transitorie.

La **lisuride** è un alcaloide sintetico dell'ergot, con azione dopaminergica e anche un po' serotoninergica. Assorbimento GE e secrezione con la bile. Emivita 2 ore, picco dopo 2-4 ore. Prevalenza D2, ma anche D1. Ha potenza maggiore della bromocriptina e dosaggi quindi minori. E' poco attivo in monoterapia e si preferisce usarlo insieme alla levodopa.

Ha gli stessi problemi della bromocriptina per tolleranza ed effetti collaterali.

Il **pergolide** è un antagonista dopaminergico che si lega ai recettori D1 e D2, con azione antiparkinson mediata dall'azione di stimolo sui D2, ma sembra che l'effetto D1 migliori l'efficacia, e questo composto è considerato attualmente il migliore. Viene assorbito circa 30-60 minuti dopo la somministrazione orale.

Anticolinergici

Si osserva a livello della SN e dello striato uno sbilanciamento fra l'attività dopaminergica e quella colinergica, a favore di quest'ultima. Da qui il rationale di usare gli anticolinergici che inibiscono i recettori muscarinici dei neuroni nigrostriatali innervati dagli interneuroni colinergici. Normalmente infatti questi sono inibiti dalle proiezioni dopaminergiche dei neuroni della SN, che nel Parkinson non funzionano più.

Attualmente sono disponibili:

- Triesifenide: 2 mg compresse, 5 mg retard

- Orfenadrina
- Prociclidina: 5 mg compresse
- Cicrimina: 400 mg compresse

Sono attivi sulla **rigidità e sul tremore** (mentre i dopaminergici sono attivi sulla **bradicinesia**). Hanno molti effetti collaterali come secchezza delle fauci e del naso, stipsi, tachicardia, nausea e il più temibile è la comparsa di uno stato di confusione con o senza allucinazioni, specie nei soggetti anziani o con deficit cognitivi.

Associati alla L-dopa possono aumentare le discinesie, non vanno dati in presenza di ipertrofia prostatica o glaucoma. Possono aiutare a sbloccare le distonie della fase off.

L-Deprenyl (selegillina)

È un inibitore delle MAO-B (centrali) che riduce la degradazione della dopamina. Dosaggio 10 mg, emivita 72 ore. È scarsamente efficace da solo, ma unita alla l-dopa ne riduce i dosaggi e diminuisce la comparsa di fluttuazioni motorie. Si fanno due frazioni da 5 mg

Amantadina

Farmaco antivirale, utile nel P perché aumenta la sintesi presinaptica di dopamina, ne aumenta il rilascio e ne inibisce l'uptake. Viene assorbito a livello intestinale, picco dopo 1-2 ore, emivita 8 ore.

Effetto dopo 1 ora, dura 8.

Non è molto utile da solo, ma con la L-dopa. La sua efficacia si esaurisce però in pochi mesi. Si trova come compresse da 100 e 200 mg.

Inoltre nelle fasi avanzate della malattia si ha anche uno squilibrio fra la dopamina non più secreta dalla sostanza nera e il glutammato di origine subtalamica. Questo, oltre a moltiplicare l'azione inibitoria sull'ipotalamo, provoca anche una eccitazione neuronale che può aumentare il danno degenerativo. L'amantadina inibisce i recettori per il glutammato.

Terapia della fase complicata

La fase complicata interviene in una certa percentuale di pazienti per vari fattori:

- **Legati alla progressione della malattia:**
 - Compromissione della via presinaptica dopaminergica
 - Perdita di recettori dopaminergici postsinaptici per degenerazione
 - Supersensibilità postsinaptica da denervazione
- **Fattori iatrogeni dipendenti dalla durata del trattamento**
 - Alterazioni funzionali del recettore DA
 - Produzione di metaboliti metilati della L-dopa
 - Aumentata soglia antiparkinson per ripetute stimolazioni dopaminergiche

In ogni caso appaiono delle fluttuazioni motorie di vario tipo:

- **Discinesie o ipercinesie:**
 - Corea
 - Ballismo
 - Distonie
 - Mioclonie
- **Acinesie**
 - Acinesia del risveglio
 - Acinesia notturna
 - Deterioramento end-dose
 - Fenomeno del wearing off
 - Inizio ritardato della risposta

- Off resistente alla singola dose
- Fenomeni on/off
- Fluttuazioni imprevedibili
- Freezing

Strategie terapeutiche

| Manifestazioni | Intervento |
|---|---|
| Discinesia da picco di dose di dopamina | riduzione della dose e dell'intervallo |
| Discinesie difasiche (on/off) | Riduzione dell'intervallo e aumento delle dosi di dopamina |
| Mioclonie | Clonazepam, riduzione dosi di dopamina |
| Distonie notturne e del risveglio | Baclofene, dopaminoagonisti, anticolinergici, levodopa a lento rilascio |

PARKINSONISMI NON DEGENERATIVI

Diverse condizioni possono dare sindromi simili al Parkinson ma con patogenesi diversa; sono quadri sintomatici di diverse condizioni.

Post-encefalitico (infettivo)

Sono secondari a:

- Encefalite letargica di Von Economo. Interesse storico
- Encefalite giapponese B
- Encefalite equina dell'ovest
- Influenza tipo A
- Coxsackie tipo B
- Sifilide

Analogamente a quello idiopatico, c'è la classica triade sintomatologica con tremore a riposo, rigidità, bradicinesia, ma si differenzia per la presenza di fenomeni particolari che indicano un interessamento più diffuso delle strutture corticali e del tronco.

Tipiche le crisi **oculogire**, con rotazione forzata degli occhi verso l'alto e consensualmente del capo, talora scatenate da emozioni, di durata e frequenza variabile.

Distonie, turbe vegetative, psichiche e del sonno possono accompagnare questi quadri.

Oggi l'evenienza di parkinson post encefalitico è alquanto rara.

Vascolare

In soggetti anziani, ipertesi e iperlipidemici si può sviluppare un P a partire da una encefalopatia vascolare. Si hanno disturbi della marcia, dell'equilibrio e acinesia paradossa (freezing).

Non c'è tremore e gli arti superiori sono interessati poco o per niente. Occasionalmente sono presenti sintomi di decadimento intellettuale, e il decorso è rapidamente progressivo. Questo quadro clinico è osservabile in soggetti ipertesi, con lesioni ischemiche sottocorticali.

Da farmaci

- Neurolettici (fenotiazine, butirrofenoni, tioxantine, benzamidi)
- Depletori di dopamina (reserpina, tetrabenazina)
- Altri (alfametildopa, litio, amiodarone, diltiazem)

L'uso di un neurolettico si associa al P in maniera piuttosto comune, (10-15%) e sottostimata. Più comune con fenotiazine e butirrofenoni. Alte dosi sono facilitanti nella comparsa della malattia. E c'è probabilmente una reattività individuale come meccanismo.

La malattia si manifesta dopo pochi giorni di terapia e raggiunge l'apice in tre mesi nel 90% dei casi. Sembra che un anticolinergico associato sia protettivo.

In genere la sospensione della terapia provoca la riduzione della sintomatologia e praticamente sempre la guarigione.

Il quadro clinico è analogo al P idiopatico, ma l'esordio subdolo e la distribuzione della sintomatologia per lo più bilaterale.

Oggi si usa anche trattare questi quadri con gli usuali farmaci antiparkinson; sono molto efficaci gli anticolinergici e la risposta positiva a questi può essere usata come elemento di diagnosi differenziale fra le due forme.

Tossici

- **Manganese:** dopo 1-2 anni di esposizione con sonnolenza, apatia, bradicinesia, labilità emotiva, aggressività ed allucinazioni. A questi segue un quadro di Parkinsonismo con alterazioni del cammino e instabilità posturale. Il tremore a riposo non è presente. Si possono associare demenza, depressione, segni cerebellari ed impotenza. Se viene allontanato il tossico si migliora, ma deve essere fatto precocemente. La terapia è con l-dopa e agenti chelanti
- **CO:** rara sequela di intossicazione. Anticolinergici e L-dopa (scarsa efficacia)
- **Bisolfito di carbonio:** liquido industriale, inibisce la citocromo ossidasi e la respirazione cellulare. Nell'esposizione cronica si manifesta P e neuropatia.
- **Cinamide:** inibitore della citocromo ossidasi, alta mortalità (95%) P nei sopravvissuti
- **Metanolo:** un solo caso conosciuto
- **MPTP (MetilFenilTetraidropiridina):** giovani idioti Californiani sperimentano una sostanza da loro prodotta che credevano essere eroina sintetica. Dopo uno "sballo" iniziale si manifesta un P puro. Probabilmente la sostanza è un tossico selettivo delle vie dopaminergiche nigro-striatali.

Altre condizioni non degenerative

- **Idrocefalo:** alcune forme ostruttive di idrocefalo (comunicante o no) presentano un esordio acuto o progressivo di P, con predominanza degli arti inferiori e del controllo sfinterico. La sintomatologia si risolve con l'intervento chirurgico decompressivo e può recidivare in caso di nuova ostruzione dello shunt. Probabilmente c'è una disfunzione delle vie nigro-striatali da compressione.
- **Tumori:** Tumori della linea mediana, del II ventricolo, del corpo calloso o meningiomi dei lobi frontali possono comprimere le strutture profonde e interrompere le vie nigro-striatali. I gangli della base vengono invasi molto raramente.
- **Traumi:** a volte in soggetti con traumi ripetuti e protratti, come i pugili. Il quadro clinico è associato in genere a deterioramento mentale e delle vie piramidali (demenza del pugile).

PARKINSONISMI DA MALATTIE DEGENERATIVE

Atrofia multisistemica (AMS)

→ E' una sindrome caratterizzata dalla combinazione di sintomi del P, autonomici, cerebellari e piramidali. Ha una eziologia sconosciuta e la diagnosi clinica è poco certa. Circa il 10% dei pazienti con Parkinson all'autopsia ha segno di compromissione multisistemica.

45-59 anni, durata di 7 anni circa.

→ Criteri neuropatologici di diagnosi:

- Degenerazione primaria sporadica (rarefazione neuronale e gliosi) di almeno due strutture tra:
 - Putamen
 - Pallido
 - Caudato
 - SN
 - Nuclei pontini
 - Cellule di Purkinje
 - Colonna intermediolaterale
 - Nucleo di Onuf
- Presenza di inclusioni citoplasmatiche della oligodendroglia costituite da proteine acide fibrillari

→ Dal punto di vista clinico si ha la combinazione variabile di segni di parkinsonismo, cerebellari, piramidali ed autonomici, anche se lo spettro completo è riscontrabile soltanto in un quarto dei casi circa.

I segni di P sono i più frequenti, con prevalenza dell'aspetto acinetico/ipertonico e il classico tremore a riposo. Talvolta i sindromi di P sono presenti da soli, e allora la diagnosi è difficile, e si fa sulla base della risposta assente alla levodopa.

I segni cerebellari anche sono anch'essi frequenti (tremore intenzionale, disartria, nistagmo, atassia della marcia). I segni piramidali sono costituiti da ipereflessia osteotendinea, risposte plantari in estensione e spasticità.

I sintomi autonomici sono meno evidenti con ipertensione ortostatica, impotenza e incontinenza.

A seconda della prevalenza dei segni di P o quelli cerebellari si distingue una AMS “**striato-nigrica**” e una AMS “**olivo-ponto-cerebellare**”. Se invece più raramente si ha la prevalenza di disturbi autonomici si parla di “**shy dranger**”

- **Striato-nigrica:** Parkinson con tremore raro e caratteristicamente resistente alla l-dopa. Questi due criteri sono molto indicativi per AMS striato-nigrica. La certezza è solo istopatologica (degenerazione neuroni del putamen e caudato)
- **Olivo-ponto-cerebellare:** Eterogeneo gruppo con presenza di atassia cerebellare e tremore cinetico all'esordio. In seguito si manifestano segni extrapiramidale, demenza e depressione. Istologicamente si ha perdita di neuroni in corteccia, peduncolo cerebrale, oliva, ponte, striato e SN. RX mostra atrofia cerebellare e del tronco.
- **Shy-Dranger:** alterazioni autonomiche associate a segni parkinsoniani, piramidali, cerebellari e neuropatia periferica motoria. Incontinenza urinaria, ipotensione ortostatica, anidrosi, anormalità pupillari e impotenza sono le alterazioni più comuni

→ Dal punto di vista diagnostico si hanno alcuni criteri essenziali:

- Sporadicità di sintomi
- Età di esordio maggiore di 30 anni

| Degenerazione strionigrica | Probabilità | Atrofia olivo-ponto-cerebellare |
|---|--------------------|---|
| Parkinsonismo sporadico insorto in età adulta con assente o minima risposta alla l-dopa | POSSIBILE | Sindrome cerebellare sporadica ad insorgenza in età adulta con P associato |
| Oltre a sopra: <ul style="list-style-type: none"> • Sintomi autonomici • Segni cerebellari • Segni piramidali • Reperti alterati dell'EMG dello sfintere uretrale o anale esterno | PROBABILE | Sindrome cerebellare sporadica con o senza P e segni piramidali con: <ul style="list-style-type: none"> • Sintomi autonomici • Reperti alterati dello sfintere uretrale o anale esterno |
| Conferma istopatologica (perdita di neuroni nella SN e nello striato) | CERTA | Conferma istopatologica (perdita di neuroni corticali e atrofia del cervelletto) |

La diagnosi differenziale con il P idiopatico si fa con:

- Assenza di tremore a riposo
- Esordio bilaterale
- Incompleta risposta al trattamento con L-dopa

Gli esami strumentali sono poco utili

→ **Terapia.**

Non esiste un trattamento specifico. La sintomatologia P risponde male alla L-dopa. Si può usare idrofluorocortisone per alleviare l'ipotensione ortostatica.

Paralisi sopranucleare progressiva (PSP)

Degenerazione acquisita di strutture del tronco che si manifesta con:

- Oftalmoplegia
- Distonia assiale
- Marcata disartria

- Segni pseudobulbari
- Decadimento mentale

Rara, M:F=3:2. No familiarità. Età attorno a 60 anni, sopravvivenza 6 anni.
Causa sconosciuta (tossica o infettiva).

Si ha una degenerazione dei neuroni del pallido, del subtalamico, della sostanza nera, del collicolo superiore, delle aree pretettali, e un po' di tutto il mesencefalo. La degenerazione cellulare ha degli aspetti in comune con l'Alzheimer.

C'è una marcata riduzione della dopamina striatale e dei recettori dopaminergici. Si ha, a differenza del Parkinson, anche una riduzione dei neuroni colinergici dello striato, così che non si osserva quello squilibrio acetilcolina/dopamina tipico del Parkinson.

→ Clinicamente la malattia esordisce in maniera aspecifica con modificazione della personalità e del comportamento, e spesso con disturbi dell'equilibrio immotivato. Gli altri sintomi descritti prima compaiono più tardivamente. Questi sono:

- **Oftalmoplegia progressiva** con paresi dello sguardo verticale. I movimenti volontari sono compromessi, quelli riflessi conservati e quindi la paralisi è sopranucleare. I movimenti saccadici sono i primi ad essere interessati.
- **Sintomi extrapiramidali:** sindrome acinetico-ipertonica con assenza del tremore a riposo. La distonia è in estensione (contrario del Parkinson), e il paziente tende a cadere all'indietro
- **Sintomi pseudobulbari:** sempre presenti, di solito si ha disartria cortico-bulbare con parola rallentata e talora anartria. Si può avere tardivamente disfagia; Babinski positivo
- **Disturbi cognitivi:** modificazioni della personalità, turbe comportamentali con rallentamento ideativo, deficit di attenzione, turbe del pensiero astratto, ridotta fluenza verbale.
- **Alterazioni del sonno:** alcuni studi evidenziano disturbi di entità proporzionale alla gravità della malattia.

→ Dal punto di vista diagnostico il decorso è invariabilmente inaggravante, con il paziente che viene a morire entro 1-12 anni dall'esordio in genere per complicazioni infettive: l'invalidità è totale.

La diagnosi differenziale si pone raramente e può riguardare la malattia di Parkinson, le sindromi pseudobulbari, la Parinaud.

TC e RM identificano atrofia troncale, in particolare del tegmento del mesencefalo, con allargamento del III ventricolo.

| CRITERI DI INCLUSIONE | CRITERI DI ESCLUSIONE | CRITERI AGGIUNTIVI |
|---|---|---|
| <p>Probabile</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disordine progressivo, insorgenza oltre i 40 anni • Paralisi sopranucleare verticale e instabilità della postura • Non evidenza di altre malattie | <ul style="list-style-type: none"> • Encefalite • Sindrome dell'arto alieno • Deficit sensoriali corticali • Atrofia • Allucinazioni • Demenza Alzheimer • Segni cerebellari • Anomalie RX • Whipple | <ul style="list-style-type: none"> • Acinesia e ipertono • Retrocollo • Scarsa risposta alla L-dopa • Disfagia e disartria • |
| <p>Definitivo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riscontro istopatologico | | <p>Due dei seguenti segni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apatia • Compromissione pensiero astratto • Ridotta fluenza verbale <p>Segni di liberazione frontale</p> |

Degenerazione corticobasale

Parkinson non rispondente alla levodopa con segni precoci di compromissione corticale. Epidemiologia sporadica nel corso dell'età media. Etiologia sconosciuta.

Clinicamente il quadro è:

- **Sindrome acinetico-ipertonica**, a volte con tremore, in genere unilaterale all'esordio. Dopo 1-3 anni si associano gli altri sintomi
- **Aprassia**
- **Turbe sensitive**
- **Turbe del linguaggio**
- **Segni piramidali**
- Altri fenomeni meno frequenti sono il segno della mano aliena, tremore posturale irregolare, mioclonie focali, posture distoniche in flessione degli arti superiori, movimenti coreo-atetosici, alterazione dei movimenti oculari

Neuropatologicamente si ha degenerazione corticale asimmetrica delle regioni frontoparietali e rolandiche, degenerazione del tratto corticospinale e allargamento dei ventricoli.

La diagnosi clinica è in genere agevole, con Tc e RM si evidenzia la degenerazione corticale, evidenziabile anche alle alterazioni EEG.

Non esiste un trattamento efficace. Clonazepam per il tremore e le mioclonie.

Sindrome di Fahr

Calcificazione dei gangli della base, simmetrica e soprattutto a carico del segmento mediale del pallido. Decorre in genere in modo asintomatico, o esordisce nella quarta decade di vita con quadro di parkinsonismo associato ad epilessia, turbe psichiche, segni piramidali e demenza. Il quadro è lentamente progressivo.

Sindrome di Hallervorden-Spatz

Sindrome familiare AR che inizia subdolamente nell'infanzia con turbe della deambulazione e articolazione della parola. Successivamente compaiono tremore, segni piramidali e demenza.

Caratteristiche sono:

- Distonia
- Rigidità
- Spasticità

L'associazione di questi sintomi rende ragione della grave e progressiva immobilizzazione. Il decorso è progressivo e induce invariabilmente alla morte.

Si evidenziano alterazioni della parte reticolata (non compatta) della SN e del pallido con perdita di neuroni e fibre.

La patogenesi è sconosciuta; forse alterazioni enzimatiche del metabolismo del ferro, ma la terapia chelante non ha successo. Dopamina inefficace.

Complessi di Guam (Parkinson/demenza/SLA)

Sclerosi laterale amiotrofica, Parkinson e demenza si trovano associati in una sindrome in una popolazione dell'isola di Guam in maniera endemica.

Il Parkinson ha caratteristiche simili a quello idiopatico. Si ha atrofia cerebrale diffusa a corteccia, gangli, tronco e cervelletto con diffusa degenerazione neurofibrillare senza placche senili o corpi di Lewy.

Origine probabilmente tossica per lo scarso contenuto di calcio e magnesio nelle acque dell'isola, oppure da tossici nei semi delle piante mangiate. Il cambiamento di alimentazione della popolazione ha provocato la diminuzione di questa malattia, ma l'associazione è incerta.

Altre condizioni degenerative

- **Atrofia pallidale idiopatica:** rara malattia sporadica o familiare, con degenerazione del solo pallido. Rigidità progressiva, distonia e discinesie coreiche.

- **Distonia Parkinsonismo idiopatico:** l'associazione fra queste due malattie si ha nell'età giovanile e adulta con buona risposta alla dopa e andamento benigno. I sintomi in genere non sono presenti la mattina, ma insorgono durante la giornata e di notte. C'è anche una forma X-linked.
- **Emiatrofia/Emiparkinsonismo:** complicanza tardiva dell'emiatrofia cerebrale e scheletrica. Si ha P asimmetrico ad inizio precoce in soggetti che abbiano avuto una sofferenza neonatale con conseguente emiatrofia cerebrale.
- **Parkinsonismo aterosclerotico:** forma dubbia, dei pazienti anziani con sintomi lievi e sfumati, problemi alla deambulazione, difficoltà nel voltarsi, lentezza generale. Non risponde alla terapia con l-dopa tranne che nel caso di soggetti molto anziani con quadro simile a P rigido acetico.
- **Malattia di Alzheimer e Pick:** nelle fasi precoci di queste malattie non ci sono alterazioni motorie, tuttavia segni extrapiramidali possono comparire con la progressione della malattia. La sovrapposizione fra P e AD è difficile da dirimere e ci sono anche delle alterazioni anatomopatologiche comuni (come i corpi di Lewy).
- **Malattie da prioni:** si può manifestare un parkinsonismo nelle fasi avanzate della malattia, come espressione del diffuso danno cerebrale
- **Sindrome di Rett:** autismo, atassia, movimenti stereotipati delle mani. In fase avanzata compaiono anche segni di P.

MALATTIE EREDITARIE E METABOLICHE CON SEGNI DI PARKINSONISMO

Queste malattie sono qui solo elencate e saranno trattate nelle specifiche sezioni.

Cause metaboliche non ereditarie

- **Iperparatiroidismo con calcificazione dei gangli della base:** i disordini del metabolismo del calcio possono determinare una calcificazione dei nuclei della base diversa da quella della malattia di Fahr, ossia che interessa soprattutto il nucleo lenticolare. C'è da ricordare che la calcificazione dei gangli della base non è specifica.
- **Degenerazione epatocerebrale cronica:** in pazienti con ripetuti episodi di coma epatico si possono manifestare sintomi neurologici con tremore a riposo, rigidità e acinesia. Si ha una necrosi della corteccia cerebrale e dei gangli basali.

Cause metaboliche ereditarie

- **Malattia di Wilson:** si perdono neuroni nello striato, specie nel lenticolare (degenerazione epato-lenticolare). Si hanno alterazioni comportamentali, coreoatetosi, incoordinazione, rigidità, acinesia, perdita dei riflessi posturali, distonia e tremore cinetico.
- **Malattia di Huntington:** vedi oltre
- **Malattia di Hallevorden e Spatz:** già discussa
- **Degenerazioni spinocerebellari:** a volte i segni di P (rispondente alla terapia con l-dopa) sono associati ai segni classici della malattia di base.

5.3 SINDROMI COREICHE

Numerosi quadri clinici a decorso acuto e cronico caratterizzati da presenza di movimenti involontari di tipo "coreico".

I movimenti coreici sono movimenti rapidi, di breve durata e di ampiezza variabile, improvvisi ed imprevedibili, irregolari ed asimmetrici, che si realizzano in sequenze casuali in tutto il corpo, con una predilezione per le sedi distali.

Sono insomma la controparte "grave" dei comunemente detti tic nervosi.

Eziologicamente le coree possono essere distinte in 5 grandi gruppi:

- **Ereditarie:**
 - Corea di Huntington (variante rigida giovanile di Westphal)
 - Corea benigna ereditaria
 - Neuroacantocitosi
 - Coreoatetosi parossistiche
 - Degenerazioni del SNC (stesse sindromi a cui si associa il Parkinsonismo)
 - Disturbi metabolici con interessamento neurologico

- **Infettive e immunologiche:**
 - Corea di Sydenham
 - Encefalite letargica
 - Coree post encefalitiche
 - Coree immunomediate (accompagnate al LES, porpora di SH, sindrome di Bechet)
- **Da farmaci e da tossici:**
 - Neurolettici, antiparkinson, fenitoina, amfetamine, triciclici, anticonvulsivanti, stimolanti del SNC
 - Alcool, CO, manganese, mercurio
- **Endocrine e metaboliche:**
 - Ipertiroidismo, iper e ipoparatiroidismo, corea delle gravide, deficit elettrolitici, encefalopatie epatiche e renali
- **Vascolari (emicorea o coreoatetosi):**
 - Lesioni ischemiche, emorragiche o malformazioni AV che interessano i nuclei della base
 - Policitemia vera
 - Emicrania
 - Ematomi subdurali ed epidurali

Corea di Hountington

Detta anche “corea degenerativa cronica” è stata descritta per la prima volta nel 1872. E’ una malattia progressiva caratterizzata dall’associazione di movimenti involontari coreici con alterazioni comportamentali e demenza, di natura ereditaria.

Patogenesi

Malattia rara (4-10/10⁵) a distribuzione ubiquitaria ma abbastanza variabile, tipica del ceppo nordeuropeo. Eredità autosomica dominante con penetranza incompleta di un gene localizzato sul cromosoma 4 che presenta una ripetizione di una tripletta (persone sane da 11 a 31, persone malate oltre 38). Il numero di copie della tripletta è inversamente proporzionale all’età di esordio della malattia (fenomeno dell’anticipazione): oltre 55 ripetizioni si associa ad insorgenza giovanile, fra 38 e 43 ad insorgenza tardiva. Nel progredire generazionale i nuovi nati ereditano sempre più triplette dai genitori portatori e/o malati, anticipando sempre l’età di insorgenza.

Il prodotto del gene non è noto. Il danno si estrinseca probabilmente con un meccanismo di accentuazione del danno neurotossico del glutammato, con degenerazione neuronale principalmente dello striato (molto ricco di NMDA).

Macroscopicamente si osserva atrofia con ampliamento delle scissure e dei solchi, specie nelle scissure frontali, nello striato e in particolare del caudato.

Dal punto di vista funzionale vengono compromessi i sistemi gabaergici e colinergici. Questo provoca una perdita dell’inibizione gabaergica sul talamo (e quindi l’aumento del tono motorio che giustifica l’**ipercinesia**), e sul nucleo subtalamico di Lewis (che giustifica l’aumento di dopamina nei nuclei della base, reperto costante).

Clinica

Esordio a qualsiasi età (a seconda della quantità di triplette di partenza) più frequente fra 30 e 40 anni; in maniera insidiosa compaiono sintomi sia della sfera psichica che motoria.

Esordio frequente è con mutamenti della personalità, della memoria, dell’umore.

La compromissione motoria è secondaria, con movimenti involontari rapidi e involontari in genere presenti durante la deambulazione o nei movimenti volontari, a volte anche a riposo.

Successivamente si hanno ipercinesie brusche e ampie, anche a riposo, con andatura che appare bizzarramente accompagnata da arresti, giravolte, barcollamenti e torsioni (corea viene dalla parola greca per “danza”).

In alcuni casi i movimenti sono limitati al viso, alle spalle, agli arti; in altri diventano estesi a tutto il corpo, tanto da limitare o impossibilitare la statura eretta e diventare quindi delle vere e proprie distonie.

Solitamente è presente ipotonia muscolare, disartia e disfagia.

Non manca compromissione della motilità oculare (rallentamento dei saccadici e anomalie della fissazione) e segni piramidali.

Oltre ai sintomi motori esistono altre alterazioni:

- Apatia, irritabilità, suscettibilità
- Alterazioni del linguaggio e della memoria
- Disturbi affetti uni o bipolari, talora con delirio e tendenza al suicidio
- Psicosi franche di tipo schizofrenico

Il decorso è dapprima l'invalidità motoria che costringe il paziente a letto, poi un progressivo declino del linguaggio e delle facoltà cognitive verso la demenza, e una disfagia grave fino a rendere impossibile l'alimentazione. La prognosi è infausta ma si realizza nell'arco di 15-25 anni. Dal punto di vista della qualità di vita del paziente la Corea Major è una delle peggiori malattie conosciute.

Variante giovanile (forma rigida di Westphal): forma ad insorgenza precoce (prima dei 20 anni), ereditata nel 90% dei casi per via paterna², con decorso infausto e rapidamente progressivo. C'è a differenza della forma convenzionale una sintomatologia con ridotte o assenti coree, ma sintomi di tipo parkinsoniano. Vi sono invece mioclonie comiziali, segni piramidali e cerebellari.ù

Diagnosi

Associazione fra discinesie coreiche e turbe psichiche con familiarità o analisi genetica positiva.

La Tc mostra atrofia del caudato, l'EEG può essere caratteristica con tracciato desincronizzato di bassa ampiezza e alterazioni dei potenziali evocati sensoriali.

Nessuna di queste indagini è completamente specifica e si fa diagnosi comunque per esclusione.

Terapia

Puramente sintomatica e non influenza il decorso in alcun modo.

- **Discinesie coreiche:** antagonisti della dopamina. Hanno però effetti collaterali pesanti come parkinsonismo, sedazione, depressione
- **Forme rigide:** farmaci antiparkinson
- **Turbe psichiche:** triciclici, neurolettici, litio
- **Disturbi cognitivi e demenza:** nessuna terapia farmacologica

Sperimentazione con farmaci antiglutaminergici per il loro effetto neuroprotettivo.

In particolari sono importanti:

- Coenzima Q, acido ascorbico, riboflavina, carnitina
- Vitamina E, idebenone, glutazione
- Impianto di cellule striatali

Importante la formazione del carrier e la gestione del paziente.

Corea benigna ereditaria (Corea Minor)

In alcune famiglie i membri possono presentare, in età giovanile, una corea piuttosto lieve senza segni di progressione clinica. E' anche questa autosomica dominante a penetranza incompleta. Vi sono in genere precoci disturbi dell'andatura seguiti da una corea generalizzata ma di lieve entità.

Possono essere presenti modesti disturbi cognitivi, ma le turbe psichiatriche maggiori non si manifestano, e non si ha decadimento intellettuale progressivo.

Corea-acantocitosi

² Probabilmente la causa dell'eredità paterna di questa forma sta nel fatto che il padre produce spermatozoi durante la vita feconda che contengono un numero progressivamente crescente di triplette, mentre la madre ha negli ovuli il numero di triplette che aveva alla nascita. Le forme gravi a insorgenza precoce si hanno quando il bambino eredita un elevato numero di triplette, ed è più facile che questo accada se il gene alterato deriva dal padre.

E' frequente in Giappone una associazione fra acantocitosi (circa il 10% delle emazie) e disordini coreici del movimento. Esordisce nella terza /quarta decade di vita con discinesie della bocca, della lingua e della faccia tali da causare mutilazioni e gravi deficit dell'alimentazione.

Successivamente si hanno quadri clinici complessi e polimorfi del tipo tic, corea generalizzata, manifestazioni distoniche, parkinsonismo, decadimento intellettuale, crisi comiziali, neuropatia motoria periferica con amiotrofia.

Si ha atrofia con degenerazione neuronale dello striato e del pallido, ed un quadro misto di demielinizzazione e degenerazione assonale dei nervi motori.

Caratteristiche differenziali fra le forme degenerative descritte

| | HUNTINGTON | NEUROACANTOCITOSI | COREA BENIGNA EREDITARIA |
|-------------------|---|--|---|
| Ereditarietà | Autosomica dominante | Autosomica recessiva | Autosomica dominante |
| Età di esordio | 3-4 decade | 3-4 decade | Infanzia o adolescenza |
| Sintomi | Corea, rigidità e bradicinesia, spasticità tardiva | Corea meno grave | Corea prevalentemente distale degli arti, tremore, ipotonia, mioclonia, disclonia |
| Segni aggiuntivi | <ul style="list-style-type: none"> • Babinski • Ipotonia • Iporeflessia • Disartria e disfagia • Incontinenza urinaria | <ul style="list-style-type: none"> • Polineuropatia (arti inferiori, assonale, con interessamento incostante della mielina) • Amiotrofie distali • Ipotonia ipereflessiva | Nessuno |
| Disturbi psichici | <ul style="list-style-type: none"> • Alt. Personalità • Comportamento antisociale • Irritabilità • Sospettosità • Impulsività • Depressione • Tendenza al suicidio • Deterioramento cognitivo grave | <ul style="list-style-type: none"> • Derioramento intellettuale non grave | Nessuno |
| Laboratorio | <ul style="list-style-type: none"> • TC/RMN encefalica • Test genetico | <ul style="list-style-type: none"> • Aumento CPK • Acantocitosi (5-50%) • EMG, TC, RMN | |

Malattia di Sydenham (Corea reumatica)

L'associazione fra la Corea e la malattia reumatica è oggi piuttosto eccezionale per via del trattamento antibiotico precoce delle infezioni da streptococco, ma una volta era comune.

Costituisce comunque un criterio maggiore per la diagnosi di malattia reumatica (in presenza di due maggiori o di uno maggiore e due minori la malattia è diagnosticata).

Si manifesta fra i 5 e 15 anni (dopo la pubertà predilige il sesso femminile), solitamente a distanza di alcuni mesi dall'infezione streptococcica, con esordio subdolo ed andamento progressivo per alcune settimane, inizialmente con sintomi di natura psichica e successivamente con alterazioni generalizzate dei movimenti di tipo coreico localizzati per lo più agli arti e alla faccia.

La malattia si verifica per l'encefalite diffusa da streptococco con anticorpi IgG antineuronali (crossreattività fra proteina M e antigeni di membrana dei neuroni del caudato e del subtalamico).

L'evoluzione è alla remissione spontanea nell'arco di 1-3 mesi, ma sono possibili recidive e si possono, a seguito di cause scatenanti (farmaci, gravidanze) sviluppare movimenti coreici di una certa gravità.

Sequele sono:

- Recidiva in età avanzata
- Tendenza a presentare discinesie alla somministrazione di diversi tipi di farmaci
- Presenza di alterazioni psichiche
- 15-20% dei casi non c'è remissione completa

Si tratta assieme alla malattia reumatica di base (penicilline nella fase infettiva, idrocortisone nella fase reumatica) con benzodiazepine o neurolettici.

Coreoatetosisiparossistiche

Si tratta di movimenti patologici con caratteristiche intermedie fra corea, atetosi e distonia. Si manifestano con modalità intermittenti od accessuali, e quindi vengono definiti parossistici. Tali quadri clinici vengono spesso raggruppati sotto la denominazione di "discinesie parossistiche", di cui le coreoatetosi rappresentano un sottogruppo, il più frequente.

Una ulteriore classificazione è fra le forme che vengono scatenate dal movimento volontario (cinesigeniche) e quelle non cinesigeniche.

Forme cinesigeniche

L'eziologia non è nota, e spesso si hanno forme con familiarità autosomica dominante con esordio nell'infanzia e nell'adolescenza, e predilezione per il sesso maschile (4:1).

La frequenza degli attacchi all'inizio è molto elevata (fino a 100 al giorno) ma tende a decrescere con l'età.

Si hanno i genere attacchi di corea, atetosi e distonia in tutte le combinazioni, scatenate da movimenti volontari rapidi o da reazioni di soprassalto (raramente anche dall'iperventilazione), di durata in genere di pochi secondi. Non superano mai i 5 minuti.

Gli attacchi sono molto forti e possono far anche cadere il paziente a terra: segue sempre una fase refrattaria e rispondono molto bene al trattamento con farmaci anticomiziali, tanto da sollevare il problema di eventuali punti in comune con l'epilessia.

Forme non cinesigeniche

Sono in genere forme ereditarie familiari AD, con aspetti clinici simili alle precedenti ma:

- Durata maggiore degli attacchi
- Effetti più invalidanti
- Frequenza limitata a meno di 3 attacchi al giorno, spesso con lunghi periodi di movimento libero
- Ruolo scatenante svolto mai dal movimento, ma dalla fatica, lo stress, assunzione di alcool, o caffè
- Non rispondono al trattamento anticomiziale (il clonazepam è il più efficace farmaco)

Distonia parossistica notturna ipnogenica

Ripetuti attacchi di distonie (ma anche coreoatetosi) di durata breve o protratta durante il sonno desincronizzato, che spesso svegliano il paziente. In forma sporadica o familiare sono sensibili al trattamento con carbamazepina.

Altre forme di Corea

- **LES:** può essere il sintomo d'esordio, e sembra legata alla presenza di anticorpi anticoagulanti. Sintomatologia sensibile al trattamento con steroidi e antinfiammatori.
- **Alterazioni metaboliche**
- Soggetti anziani, ipertesi, con lesioni ischemiche dello striato e della regione talamica. Si tratta solitamente di emicoree controlaterali alla sede della lesione, con caratteristiche simili all'atetosi o all'emiballismo. Esordio acuto ed evoluzione variabile (miglioramento o progressione a demenza).
- Farmaci neurolettici e dopaminoagonisti, anticolinergici, dintoina.
- Corea gravidica: colpisce in 1/3 dei casi soggetti che hanno già sofferto di C. di Sydenham (probabilmente per le alterazioni ormonali della gravidanza). Non si sa se sia verificata da meccanismi immunitari o dall'azione diretta degli ormoni sui recettori dopaminergici del SNC

- **Corea da contraccettivi:** effetto non molto comune. Nel 41% dei casi il paziente ha già sofferto di C. di Sydenham. Scompare con la sospensione farmacologica. La pillola a basso contenuto di estrogeni ha ridotto di molto l'incidenza.

5.4D ISTONIE

Le distonie sono sindromi caratterizzate da **contrazioni muscolari prolungate che causano frequentemente torsioni, movimenti ripetitivi o posture anormali.**

Sono quindi caratterizzate da:

- **Posture distoniche:** movimenti involontari che obbligano i pazienti ad assumere posizioni forzate o durature, associandosi a sensazione di trazione e rigidità. Compaiono in genere agli arti, con distribuzione prossimale, e interessano poi anche il tronco. Sono di durata molto variabile (da pochi minuti ad una giornata intera) e scompaiono durante il sonno.
- **Movimenti distonici:** rapidi movimenti con velocità molto variabile, talvolta lenti e altre volte rapidi. Ritmici o irregolari, ma sempre con una certa ripetitività. I movimenti possono essere indotti dal moto volontario o passivo; con il passare del tempo aumentano di intensità e interessano gradualmente anche i muscoli adiacenti a quello colpito per primo. Si aggravano con l'affaticamento e l'emozione e si riducono con il rilassamento, l'ipnosi e il sonno.

Classificazioni

Eziologica

→ **FORME IDIOPATICHE**

- **Familiari**
 - Distonia generalizzata AD
 - Distonia generalizzata AR
 - Distonia generalizzata X-linked
- **Familiari i sporadiche**
 - Distonia sensibile alla l-dopa
 - Distonia parossistica cinesigenica
 - Distonia parossistica non cinesigenica
 - Parkinsonismo distonico
- **Forme sporadiche (torcicollo, crampo dello scrivano, distonia oromandibolare, blefarospasmo...)**
 - Generalizzate
 - Segmentali
 - Focali
 - Multifocali

→ **FORME SECONDARIE**

Vedi fotocopia allegata.

Classificazione per età di esordio

- **Infantile:** 0-12 anni
- **Adolescenziiale:** 13-20 anni
- **Adulta:** sopra a 20 anni

Importante perché le forme ad esordio precoce sono più gravi

| | INSORGENZA PRECOCE | INSORGENZA TARDIVA |
|--|---|---------------------------|
| FREQUENZA | 70% | 30% |
| DISTRIBUZIONE ORDINE DI PREVALENZA | Arti inferiori Arti superiori Assiale | Arti superiori Assiale |
| PROGRESSIONE | Generalizzata nel 70% dei casi | Focale segmentale sempre |

| | | |
|--------------|-----------|------|
| EREDITARIETÀ | Frequente | Rara |
|--------------|-----------|------|

Classificazione topografica

- **Focali:** è interessata solo una parte del corpo (palpebre, bocca, laringe, collo, braccio)
- **Segmentali:**
 - Craniocervicali
 - Assiali
 - Brachiali
 - Crurali (gambe e tronco, oppure entrambe le gambe e/o tronco)
- **Generalizzate:** una crurale associata a un'altra segmentale
- **Multifocali:** due o più parti non contigue del corpo
- **Emidistonia:** sono colpiti due arti ipsilaterali

Distonie focali, terminologia

| LUOGO DI ORIGINE | NOME | MUSCOLI INTERESSATI |
|------------------|--|--|
| Cranio | Blefarospasmo | Orbicolare dell'occhio |
| | Distonia oromandibolare | Muscoli innervati dal V, VII, X, XI nc |
| Collo | Disfonia laringea abduzione e adduzione | Muscoli laringei |
| | Distonia faringea | Muscoli faringei |
| | Distonia linguale | Muscoli della lingua |
| | Torcicollo | SCM, trapezio, splenio, elevatore della scapola e altri muscoli della nuca |
| Altro | Occupazionali (crampo dello scrivano) | Muscoli di mano, avambraccio, braccio |
| | Scoliosi, lordosi, cifosi, tortipelvi | Muscolatura dorsolombare |
| | Distonie della gamba e del piede | Muscolatura del piede, gamba e coscia |

Distonia generalizzata primaria

Forma idiopatica con prevalenza misurabile attorno a $1,8/10^5$.

Può comparire sia in forma sporadica che ereditaria (probabilmente AD ad espressività e penetranza variabile).

L'esordio è simile a quelle forme focali e specialmente nell'infanzia inizia precocemente nell'arto inferiore; caratteristicamente poi le manifestazioni si diffondono ai sementi adiacenti e successivamente a tutto il corpo.

Più precoce è l'esordio più rapida ed estesa è la progressione.

L'evoluzione clinica è assai variabile, anche nella stessa famiglia, ma in genere dopo 5-10 anni la compromissione motoria è molto invalidante. Non esistono altri sintomi o segni neurologici associati.

La terapia di questa e delle altre forme idiopatiche si basa su:

- Trattamenti chirurgici del SNC (stereotassi)
- Trattamenti chirurgici del SNP
- Carbamazepina
- l-dopa e farmaci dopaminergici
- anticolinergici
- neurolettici
- benzodiazepine, baclofene, litio, alcool, clonidina e gammavilGABA.

Distonia mioclonica

Forma a trasmissione ereditaria in cui coesistono movimenti distonici lenti, prolungati e involontari accanto a scatti mioclonici rapidi. Rappresenta probabilmente una fase di passaggio fra la distonia e il mioclono essenziale, e migliora con l'assunzione di alcool e clonazepam.

Distonia segmentale focale

A differenza delle forme generalizzate primarie le distonie focali nel 70% dei casi esordiscono dopo i 40 anni e interessano spesso i segmenti cranio-cervicali, isolatamente o con qualsiasi combinazione.

Sono 3 volte più frequenti delle forme generalizzate. Le forme più frequenti sono:

→ **Distonie craniche**

- **Blefarospasmo:** esordisce come una aumentata frequenza di ammiccamento, e poi diventa una chiusura forzata della palpebra (prima clonica e poi tonica), con possibile diffusione ai muscoli corrugatore del sopracciglio e della fronte. E' esacerbato da stimoli irritativi della congiuntiva e spesso presenta anche una sintomatologia di fastidio all'occhio. Può impedire completamente la visione
- **Distonia oromandibolare:** smorfie, movimenti distonici di chiusura della bocca e protrusione della lingua, difficoltà nella masticazione e deglutizione. Si associa frequentemente al blefarospasmo nella sindrome di Meige
- **Disfonia spasmodica:** distonia della muscolatura laringea con voce aspra, tremula o soffiata e brusche interruzioni della fonazione. Derivano da una distonia adduttrice o abdutrice della corde vocali.
- **Distonia cervicale (torcicollo):** forma focale più frequente e si manifesta con contrazioni distoniche dei muscoli cervico-nucali con deviazione del capo in qualsiasi piano dello spazio. Le contrazioni sono spesso sporadiche e irregolari, associate a tremore posturale e intenso dolore per via della conseguente artrosi. Può essere alleviato con varie manovre e il decorso in genere è cronico.
- **Distonia degli arti:** sono in genere forme occupazionali limitate all'arto superiore. La più comune è il crampo dello scrivano, con eccessiva tensione muscolare e anomala postura durante lo scrivere. Inizialmente solo impaccio e fastidio, poi l'uso della penna diventa impossibile: la contrattura si può estendere anche all'arto e alla spalla. Non è di solo presente dolore, ma può esserci tremore. Le distonie degli arti inferiori isolate sono rare, e si trovano come sintomo del Parkinson.

La terapia delle distonie focali si avvale modernamente del trattamento con tossina botulinica.

Questo trattamento viene fatto con la tossina A (unica delle 8 tossine patogene per l'uomo). Essa agisce legandosi alle terminazioni presinaptiche e inibendo la liberazione di acetilcolina. Ciò determina indebolimento muscolare localizzato e quindi riduzione della sintomatologia.

Il principale vantaggio di questa metodica è la lunga durata dell'effetto (da 3 a 5 mesi) a seguito di una singola iniezione. Latenza di azione 4-10 giorni. La controindicazione assoluta è ovviamente la miastenia gravis.

Il dosaggio varia a seconda della sede.

I migliori risultati si hanno con il blefarospasmo, ma si possono trattare anche altre distonie e altre patologie:

- Distonie craniche, cervicali, occupazionali, back e neck pain.
- Cefalea tensiva cronica (allo studio)
- Strabismo congenito, nistagmo, complicanze oculari da paralisi del VII nc
- Dissinergia detrusoriale, acalasia,

Distonia levodopa sensibile

Forma ad esordio giovanile (6-16 anni) con prevalenza nel sesso femminile 2:1, modalità AD a penetranza incompleta.

E' una distonia progressiva con interessamento degli arti inferiori, responsabile di disturbi della deambulazione e di instabilità posturale con tendenza alle cadute. Nel 70% dei casi esistono evidenti fluttuazioni diurne e lievi segni di Parkinsonismo.

La caratteristica più saliente è la completa remissione del quadro clinico con la somministrazione di levodopa a basso dosaggio (100-300 mg/die). **Considerato questo è importante effettuare un tentativo con levodopa in tutti i quadri di distonia infantile ad esordio improvviso.**

Distonie sintomatiche

Sindromi distoniche generalizzate o focali, espressione sintomatica di numerose condizioni neurologiche degenerative.

In genere ovviamente si associano i segni della patologia di base, come spasticità, atassia, segni piramidali eccetera.

Sono comprese nelle già descritte:

- Paralisi soprannucleare progressiva
- Huntington
- Neuroacantocitosi

- Calcificazione dei gangli della base
- Morbo di Wilson
- Gangliosidosi
- Lesh-Nyhan
- Omocisteinuria
- Lipidosi distonica giovanile

Anche in forme di encefalopatia perinatale da ittero e da anossia sono possibili, così come nelle lesioni cerebrali focali o ischemiche.

L'emidistonia riconosce nel 75% una origine sintomatica, ed è documentabile con la TC o la RM. Fra le cause più frequenti inoltre c'è la somministrazione di farmaci.

5.5 I TREMORE

Prima di parlare del tremore in particolare, riportiamo un utile specchio riassuntivo delle varie ipercinesie.

- **Distonie (lente e rapide):** movimenti ripetitivi e strutturati, di velocità variabile
- **Coree:** movimenti irregolari ed estesi rispetto alle distonie. Fluiscono da un muscolo a quelli contigui
- **Mioclonie:** scosse rapide, intermittenti o ritmiche, che non producono mai torsioni
- **Atetosi:** movimenti lenti, incessanti e ampi, determinati dal susseguirsi di flessioni ed estensioni, abduzione e supinazione. Sono detti anche movimenti tentacolari e interessano le estremità
- **Movimenti ballici:** violenti, ampi e rapidi movimenti del muscolo prossimale degli arti (come a gettare via qualcosa)
- **Tremori:** oscillazioni ritmiche, regolari e involontarie, prevalenti negli arti e al capo. Conseguono alla contrazione contemporanea di muscoli agonisti e antagonisti
- **Spasmi:** contrazioni di un singolo muscolo o di un gruppo di muscoli innervati da un singolo nervo (quindi sono localizzate sempre nello stesso posto).
- **Crampi:** contrazioni involontarie e dolorose da parte dello stesso muscolo o gruppo di muscoli sinergici
- **Fascicolazioni:** brevi contrazioni di una unità motoria all'interno di un muscolo
- **Miochimie:** fascicolazioni prolungate, ondulate e diffuse, che però non creano movimenti
- **Tic:** movimenti coordinati, stereotipati, complessi e afinalistici che possono essere parzialmente controllati con la volontà.

Classificazione

Il tremore può essere classificato in **relazione al movimento volontario**.

- **A riposo:** presente durante il riposo muscolare, scompare durante l'attività volontaria
- **D'azione:**
 - **Posturale:** presente durante l'assunzione e il mantenimento delle posture attive
 - **Cinetico:** durante il movimento volontario, specie in compiti come il disegno e la scrittura
 - **Intenzionale:** compare nell'esecuzione terminale di movimenti ampi e finalizzati
- **Misto:** con le caratteristiche di entrambi i gruppi.

In base **alla frequenza si ha:**

- **Tremore cerebellare:** 1-4 Hz
- **Parkinson, Rubrale, Iatrogeno:** 4-5 Hz
- **Essenziale:** 6-8 Hz
- **Fisiologico, fisiologico esagerato, iatrogeno:** 5-15 Hz

In base all'**eziologia** si ha un tremore:

- **Fisiologico**, che presenta le seguenti caratteristiche:
 - E' un tremore d'azione
 - Continuo (veglia e alcune fasi del sonno, assente a riposo)
 - Non è accentuato dal movimento ma dallo stress
 - Interessa tutti i distretti corporei

- Va da 5 a 15 Hz (con variazioni nell'età, lento nell'infanzia e nella senilità)
- E' dovuto all'attività elettrica dei motoneuroni, al ritmo alfa, a oscillazioni dovute all'arco riflesso spinale, alle catecolamine
- **Patologico**, che presenta le seguenti caratteristiche
 - A riposo, d'azione o misto
 - Discontinuo e presente solo durante la veglia
 - Interessa diversi distretti corporei
 - Può essere lento (<4Hz) o più rapido
 - E' dovuto ad alterazioni non ben conosciute dei meccanismi di regolazione dei loops motori centrali o periferici

Tremore del Parkinson (riposo)

E' un tremore di tipo cinetico e posturale che interessa inizialmente soltanto i muscoli delle dita di un lato, estendendosi poi al resto dell'emisoma. Scompare durante l'attività muscolare, e viene evocato dallo stress o compare spontaneamente in maniera sporadica.

Frequenza attorno a 4-5 Hz, interferisce scarsamente con le attività di routine.

Non ha nessuna risposta all'alcool e deriva dalla deregolazione dei nuclei della base.

Tremore d'azione

Tremore essenziale

Tremore posturale, generalmente associato a componenti cinetiche ed intenzionali.

Interessa gli arti superiori bilateralmente, il capo e la voce, con frequenza di 6-8Hz che può anche essere minore nelle forme gravi. All'EMG ha un pattern di attività Ag/An alternante o sincrona, ed è altamente interferente con l'attività volontaria.

A differenza del Parkinson ha una elevata familiarità ed una ottima risposta all'alcool e alle benzodiazepine. Esordisce a tutte le età ed è causato da una deregolazione dei circuiti che connettono cervelletto, oliva inferiore e nucleo rosso.

Tremore fisiologico esagerato

Tremore posturale e cinetico di ampiezza maggiore rispetto al tremore fisiologico, con interessamento degli arti superiori e frequenza di circa 5-10 Hz.

Tremore ortostatico

Compare sempre e solo quando il paziente assume la stazione eretta, e colpisce gli arti inferiori. La frequenza è elevata (14-18 Hz)

Tremore associato a neuropatia periferica

Tremore prevalentemente posturale e cinetico, determinato probabilmente dalla debolezza muscolare che produce esagerazione del tremore fisiologico, oppure da un deficit dell'input propriocettivo indotto dalla neuropatia periferica.

Tremore cerebellare

Intenzionale, interessa gli arti superiori con frequenza attorno a 1-4Hz, e deriva da lesioni cerebellari a carico soprattutto del verme, che regola la postura.

Tremore "task specific"

Tremore prevalentemente cinetico che compare esclusivamente durante l'esecuzione di compiti motori specifici, ad esempio il **tremore primitivo della scrittura**.

Tremore associato a distonia

Tremore prevalentemente posturale prodotto nel segmento mosso in opposizione al segmento distonico (ad esempio tremore del capo nel torcicollo)

Tremorimisti

Mesencefalico

Detto anche “rubrale” è un tremore continuo, presente a riposo, che peggiora in postura e ancora di più in azione. La componente cinetica è la principale, ed ha una frequenza di circa 4-5 Hz.

La patogenesi è un danno a livello del tronco encefalico, che determina una disconnessione fra nucleo dentato e nucleo ventrolaterale del talamo.

Altri timori misti

- Associazione fra tremore essenziale e tremore del Parkinson
- Tremore essenziale più tremore atassico

Tremori inclassificabili

Tremore psicogeno

Tutte le componenti possono essere simulate, e può interessare ovviamente ogni distretto corporeo in rapporto all’attenzione che il soggetto riceve e suscita.

La frequenza è irregolare, l’esordio improvviso e il decorso variabile

Altre forme inclassificabili

- Sindromi termorigene infantili
- Tremore in corso di gravi esantemi
- Tremore post traumatico
- Tremore da tossici
- Tremore neoplastico
- Tremore secondario a patologia vascolare
- Tremore associato a patologie extrapiramidali

Terapia del tremore

| TIPO DI TREMORE | PRESIDIO TERAPEUTICO |
|------------------------|--|
| Essenziale | <ul style="list-style-type: none">• Beta bloccanti: inderal 80-320 mg/die• Primidone: mysoline 500-700 mg/die |
| Intenzionale | <ul style="list-style-type: none">• Clonazepam: rivotril 5-7 gtt. 3 volte al giorno |
| Misto o resistente | <ul style="list-style-type: none">• Clozapina: leponex 18-75 mg/die |
| A riposo | <ul style="list-style-type: none">• Levodopa: madopar-sinemet• Amantadina: mantadan 50-100 mg/die |

CAP 6 MALATTIE PRIMITIVE DEL MOTONEURONE

Le malattie del genere sono stimate avere una prevalenza di circa 3-6/10⁵, con una predominanza per il sesso maschile.

Possono essere distinte in due grandi gruppi, a seconda della forma di eredità. Vi sono infatti delle malattie del motoneurone che sono completamente **sporadiche**, ed altre associate ad una ereditarietà **familiare**.

6.1 MALATTIE SPORADICHE DEL MOTONEURONE

Comprendono:

- **Sclerosi laterale amiotrofica sporadica**
- **Atrofia muscolare progressiva**
- **Sclerosi laterale primaria**
- **Sclerosi laterale amiotrofica endemica del Pacifico occidentale**

SLA sporadica

Le forme sporadiche di questa malattia compaiono in forma progressiva ed insidiosa nella mezza età (media 57 anni), con modesta prevalenza nel maschio. La sopravvivenza è in media di qualche mese (36-45) e raramente oltre i 5 anni.

Eziopatogenesi

Causa sconosciuta. Si ipotizza una mutazione genetica analoga a quella della forma familiare (gene per la superossido dismutasi) ma insorta in maniera causale.

Esistono inoltre dati che avvalorano una eziopatogenesi autoimmune con anticorpi contro una proteina di membrana dei motoneuroni. Infine si ha una ipotesi da danno eccitotossico da glutammato o altri neurotrasmettitori.

In ogni caso si osservano degli aspetti caratteristici:

- Perdita di motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale, della corteccia e del tronco encefalico
- Degenerazione del fascio cortico-spinale

Nel tronco sono colpiti di più il nucleo del XII e il nucleo ambiguo, mentre nel midollo i motoneuroni del gruppo postero-laterale, meno quelli anteriori e mediali.

Ci sono inclusioni citoplasmatiche abbondanti e di natura non chiara.

I muscoli interessati presentano il classico quadro dell'atrofia neurogena con fibre normali alternate a fibre in degenerazione.

Clinica

Caratteristicamente si usa distinguere le SLA in tre forme, ma ci sono fra queste ampie sovrapposizioni.

→ **SLA tipica o comune**

Circa il 40-45% dei casi, si manifesta con debutto insidioso e progressivo di riduzione di forza alle mani e poi progressiva atrofia dell'arto fino anche ai muscoli della spalla.

Il deficit è simmetrico, ma può essere unilaterale anche per molto tempo. Le fascicolazioni sono presenti e sono un sintomo caratteristico della malattia, ma devono essere ricercate attivamente perché sono piuttosto difficili da evocare.

La compromissione della via corticospinale si manifesta con ipereflessia dei 4 arti: **la presenza di ipereflessia e ipotrofia muscolare è un elemento diagnostico quasi probativo.**

In fasi avanzate compare un clono della rotula e del piede e ipertonìa piramidale con Babinski positivo nel 20% dei casi.

Frequenti anche turbe vasomotorie (spasmo vasogenico)

→ **SLA bulbare**

Sindrome bulbare progressiva che rappresenta circa il 25% dei casi di SLA. Si ha usualmente un esordio con:

- Deficit di pronuncia di fonemi consonantici
- Ipotrofia e fascicolazioni ai margini linguali
- Difficoltà e poi impossibilità di protrusione della lingua

Successivamente si ha una progressiva disfagia lusoria (prima per i liquidi che per i solidi), disfonia da ipotonia laringea, dispnea inspiratoria.

Deficit del VII si hanno con riduzione della mimica, difficoltà a chiudere le labbra, scolo di saliva e impossibilità a fischiare. Rari invece i deficit masticatori.

→ SLA polineuropatica (forma degli arti inferiori)

Circa il 25-30% dei casi, presenta un deficit motorio ai muscoli della loggia anteriore esterna della gamba; il soggetto tende ad inciampare per la caduta del piede, o ha difficoltà a sollevarsi dalla posizione seduta. In genere questo disturbo tende a presentarsi prima dell'atrofia.

I crampi sono molto comuni e così le fascicolazioni, e anche questi fenomeni precedono l'atrofia di parecchi mesi.

In un primo tempo c'è una riduzione-abolizione dei riflessi profondi, mentre successivamente vi sono segni piramidali, ma tardivi e spesso mascherati.

Diagnosi

Criteri oggettivi sono:

- Assenza di disturbi oggettivi della sensibilità
- Assenza di disturbi sfinterici

| | |
|------------------|--|
| Sospetta | <ul style="list-style-type: none"> • Segni di compromissione del motoneurone inferiore in almeno due distretti corporei. I distretti sono il bulbare, il cervicale, il toracico e il lombosacrale |
| Possibile | <ul style="list-style-type: none"> • Compromissione del motoneurone superiore e inferiore in una sola regione, o: • Compromissione del motoneurone superiore in due o più regioni |
| Probabile | <ul style="list-style-type: none"> • Compromissione contemporanea del motoneurone superiore e inferiore in almeno due distretti • Segni del motoneurone superiore rostrali ai segni del motoneurone inferiore |
| Definita o certa | <ul style="list-style-type: none"> • Segni di compromissione del motoneurone superiore o inferiore sia nel distretto bulbare che in altri due distretti, oppure: • Segni di compromissione del motoneurone superiore o inferiore in almeno tre segmenti corporei |

Importante l'elettromiografia, che da diverse indicazioni:

- Ridotto numero di potenziali di unità motoria
- Aumento della durata e della ampiezza media
- Potenziali di fibrillazione
- Aumento della percentuale di sincronizzazione
- Rallentamento della velocità di conduzione del 10% senza blocchi di conduzione, solo sui nervi motori.

In parecchi pazienti con SLA sono state documentate anche alterazioni dei potenziali motori evocati (PEM) da stimolazione magnetica transcranica, con compromissione funzionale della via corticospinale.

Terapia

Attualmente non esiste una terapia riconosciuta come risolutiva, ma ci sono diverse esperienze incoraggianti, fra cui:

- Immunoterapia (steroidi, plasmateresi, interferone)
- Vitamine e antiradicali liberi
- Agenti che influenzano la trasmissione glutaminergica

Atrofia nucleus colare progressiva

Debutto giovanile con prevalenza nei maschi, e decorso protratto di qualche decennio. Si manifesta con fascicolazioni, atrofia degli arti superiori e alle mani, riflessi profondi e deboli, senza segni piramidali.

Sintomi bulbari si possono presentare agli stadi molto avanzati.

Sclerosi laterale primaria

Compare dopo la quinta decade di età, con decorso gradualmente progressivo che si prolunga per decenni, e sintomatologia che consiste in una paresi spastica fino alla tetraparesi.

C'è ipereflessia profonda e Babinski positivo, segni bulbari. La durata media è sui tre anni.

Si ha una selettiva scomparsa delle cellule piramidali di Betz rivelata alla RM con diminuzione del segnale nel giro precentrale.

6.2M MALATTIE EREDITARIE DEL MOTONEURONE

SLA familiare

Esiste in una forma giovanile (rara, autosomica recessiva) che si manifesta con segni piramidali degli arti inferiori e segni bulbari. Si ha anche corea, decadimento mentale e paralisi oculari. La sopravvivenza è di circa 15 anni.

La forma degli adulti invece è circa il 10% di tutti i casi di SLA, ed è autosomica dominante.

Esordisce in maniera simile alla forma sporadica ma con più frequente interessamento degli arti inferiori e deterioramento mentale.

ParaplegiaspasticafamiliarediStrumpellEorraine

Degenerazione dei fasci piramidali con paraplegia spastica progressiva.

E' trasmessa con modalità variabili (sia autosomica dominante che recessiva, e anche con casi sporadici). La noxa patogena è una lesione predominante nei fasci piramidali, ma anche nei cordoni posteriori e nei fasci spino cerebellare).

Si manifesta fra la seconda e terza decade, con paraparesi spastica in estensione, riflessi profondi poliginetici e Babinski positivo.

I sintomi piramidali decorrono in senso prossimale e solo quando la paraplegia è completa inizia l'interessamento dei nervi cranici.

Questa è la forma pura, ma ci sono anche altri sintomi sovrapposti.

Diagnosi: RM utile per la diagnosi differenziale con sindromi da compressione midollare o patologie demielinizzanti.

Elementi diagnostici sono il riscontro di una paraplegia spastica progressiva con:

- Lenta evoluzione
- Familiarità
- Esami RM e liquorali negativi

Il decorso è lento, i malati raggiungono una vita avanzata. La terapia ortopedica è palliativa.

Atrofiemuscolarispiraliereditarie

Gruppo di malattie ereditarie caratterizzate da degenerazione del motoneurone spinale, diverse per epoca di esordio.

Si tratta comunque di una malattia ereditaria con lo stesso gene responsabile nel cromosoma 5.

Forma infantile acuta (Werdnig-Hoffman I)

Debutto acuto entro tre mesi dalla nascita, con atrofia muscolare progressiva a decorso fatale. Si perdono i motoneuroni alfa a tutti i livelli del midollo spinale e anche a carico del midollo spinale.

Si ha classicamente ipostenia muscolare alla nascita o nei primissimi mesi di vita, a distribuzione in genere prossimale, con riflessi profondi assenti.

Il neonato ha un atteggiamento caratteristico:

- Posizione supina
- Braccia e gambe addotte e flesse
- Espressione facciale fissa e pianto debole
- Spiccata protrusione dell'addome e rientramento del torace durante l'inspirazione (aspetto a pallone)

Forma intermedia (WH II)

Compare fra 3 mesi e 15 anni di età (in media 5 anni).

Ritardata e parziale acquisizione della funzione motoria se il debutto è precoce: il bambino impara a stare seduto ma non a mantenere la stazione eretta e a marciare senza aiuto.

Sono rilevanti ipostenia e amiotrofia. In fase avanzata l'alterazione colpisce anche la muscolatura innervata dai nervi bulbari, specie il VII.

Forma tardiva (WH III)

E' la forma più benigna. L'età di esordio è in genere attorno alla pubertà, e il decorso è molto più lento. La forma è benigna e caratterizzata da un tipico quadro di atrofia neurogena.

Si ha una progressiva astenia prossimale degli arti inferiori con progressivi cedimenti durante la marcia, facilità a cadere, difficoltà evidente nel fare le scale.

Successivamente sono interessate anche le braccia e si ha atrofia.

Solo eccezionalmente sono interessati i nervi cranici.

CAP 7 MALATTIE DEMIELINIZZANTI

Ci si riferisce non a tutte le malattie in cui c'è distruzione della mielina, ma a quelle in cui tale processo avviene con conservazione dell'assone.

Queste malattie sono divisibili in due gruppi, quelle primitive, in cui la demielinizzazione rappresenta il solo reperto clinico e patogenetico, e quelle associate a malattia sistemica.

Dei due gruppi il primo è quantitativamente e qualitativamente molto più importante del secondo, e la SM è la principale.

| Primitive | Secondarie |
|--|---|
| Sclerosi multipla | Mielinosi pontina centrale |
| Encefalomielite acuta disseminata post vaccinica | Malattia di marchiafava-Bignami |
| Encefalomielite acuta disseminata post infettiva | Leucoencefalite multifocale progressiva |
| Encefalomielite acuta emorragica | |

L'eziologia delle malattie del primo gruppo è sconosciuta.

7.1 SCLEROSI MULTIPLA

Questa importante e frequente malattia occupa quasi tutto il capitolo. Dopo i traumi cranici essa è la causa più frequente di disabilità neurologica nell'età giovanile-adulta.

E' una malattia complessa, a decorso variabile e imprevedibile, caratterizzata dalla presenza di estese aree di demielinizzazione sparse nel SNC, specie nelle vie lunghe e nella sostanza bianca vicino ai ventricoli. Dopo diversi anni assume quasi sempre un aspetto progressivo.

Epidemiologia

F/M 2,5:1

Esordio in genere fra 20 e 45 anni, picco attorno a 30

Ubiquitaria, con punte di diffusione nel nordeuropa e negli USA. Quasi assente in Asia. Sembra esistere un gradiente geografico di latitudine (massimo fra 50 e 60, più nell'emisfero nord che nel sud) ma anche fattori legati alle caratteristiche genetiche della popolazione.

Studi di popolazione evidenziano che i pazienti acquisiscono il rischio della zona dove vivono i primi 15 anni di vita.

Eziologia

La vera causa è ignota, ma tutto sembra indicare un fattore ambientale che scatena nei soggetti predisposti una risposta autoimmune contro la mielina del SNC.

Tale fattore ambientale è con buona probabilità un virus (indagati HSV6, HTLV1, SimianV5), che colpisce nell'infanzia ed ha diffusione ubiquitaria con un gradiente legato alla latitudine.

Sono però necessari fattori individuali che scatenino una risposta autoimmune (complessi HLA messi in relazione sono il DR2-DQW1 e il DR4-DQW3).

Altre teorie puntano invece verso una genesi del tutto autoimmune; nella SM esiste una diminuzione dell'attività dei T soppressori che potrebbe essere alla base di meccanismi di autoreattività. Gli studi in questo campo sono all'inizio

Patogenesi

Presenza di numerose aree di demielinizzazione della sostanza bianca (placche), che con il tempo aumentano di consistenza e assumono colorito grigiastro per una reazione di gliosi e infiltrazione fibrosa. Sono colpite le aree periliquorali, il tronco, i tratti ottici, il corpo calloso e più di tutti il midollo spinale. Nelle placche gli assoni sono risparmiati.

La lesione inizia con un infiltrato di cellule infiammatorie e monociti, poi si accumula la glia con il risultato di riparare il danno. In alcuni casi questo avviene almeno in parte (placche ombra), e su questo si basano molti studi per cercare di far regredire la malattia.

In genere però con il passare del tempo la mielina scompare e viene sostituita da un denso intreccio di processi fibrillari; le cellule infiltranti si spostano al bordo e la lesione si estende in senso centrifugo. Nelle fasi finali la placca risulta delimitata da una robusta cicatrice fibrosa.

Varie forme di SM con andamento clinico diverso si associano a piccole differenze nell'evoluzione di questo processo, ma sempre con lo stesso risultato finale.

Fisiopatologia

La mielina avvolge l'assone dappertutto tranne che attorno ai nodi di Ranvier, permettendo una conduzione saltatoria (in cui il PDA si propaga soltanto da un punto non isolato all'altro) molto veloce, alla base dei processi rapidi di moto.

Il danno di demielinizzazione provoca due cose:

- Rallentamento della velocità di conduzione
- Cortocircuito del segnale fra zone demielinizzate dell'assone con impossibilità di conduzione.

Dal punto di vista clinico questo si traduce rispettivamente in fatica al movimento da una parte, e nella perdita di conduzione dall'altra.

Inoltre il cortocircuito può provocare la stimolazione degli assoni vicini con fenomeni motori e sensitivi paradossi, come la nevralgia del trigemino, le parestesie, contrazioni muscolari toniche prolungate.

Inizialmente i deficit motori possono essere recuperati parzialmente perché il processo infiammatorio precoce è molto esteso, e l'edema comprime le fibre anche oltre il territorio che viene danneggiato. Oppure si possono attivare fenomeni di innervazione collaterale stimolati anche dalla fisioterapia: infine sono possibili parziali remielinizzazioni.

Quando invece la malattia è avanzata il recupero non avviene.

Clinica

L'esordio è variabile, anche se ci sono alcune aree di insorgenza preferenziali, in genere non preceduto da prodromi; i sintomi raggiungono l'acme in poche ore o giorni.

Nella maggior parte dei casi si ha **ipostenia marcata di uno o più arti**, oppure una neurite ottica, parestesia, diplopia e vertigine o disturbi della minzione.

I sintomi compaiono da soli o in associazione, e in genere regrediscono dopo un periodo variabile.

Successivamente si ripresentano gli stessi sintomi dell'esordio o altri segni focali. Per ogni caso il sintomo d'esordio, la frequenza di ricadute, l'evoluzione e le modalità di presentazione sono estremamente variabili.

In ogni caso il quadro finale è sempre molto simile, con:

- Disturbi motori
- Spasticità
- Atassia
- Turbe della sensibilità
- Deficit visivi
- Turbe sfinteriche

A seconda del distretto motorio o sensitivo interessato si possono distinguere vari tipi di sintomi.

Disturbi piramidali

Evento costante: si ha ipostenia e spasticità localizzate ad uno o più arti. Si manifestano in maniera subdola (con impotenza solo dopo lunghe camminate e tendenza al recupero dopo il riposo) o viceversa all'improvviso (con emiparesi o paraparesi, spesso degli arti inferiori).

Obbiettivamente si ritrova una paralisi centrale **ipertonica**, con ipereflessia profonda e riflessi patologici (Hoffmann e Babinski, clono del piede). La spasticità in alcuni casi viene usata per mantenere la stazione eretta, ma più spesso impedisce la postura e la deambulazione.

La fatica è un sintomo comune e i pazienti si lamentano, specie in fase iniziale, di un facile ed eccessivo affaticamento anche dopo attività quotidiane.

Disturbi sensitivi

Spesso il sintomo esordio, sono dovuti a lesioni dei cordoni posteriori, delle radici posteriori o delle zone talamiche, e sono sempre presenti. Vengono descritti dai pazienti come sensazione di intorpidimento, di carne morta, formicolio...

La sede è varia, tipicamente le mani (il paziente riferisce di sentirsi come se portasse sempre i guanti) e l'anestesia perineale con perdita della sensazione cosciente di urinare o defecare.

Anche il dolore è molto frequente: tipicamente si hanno nevralgie trigeminali, neuriti ottiche, spasmi dolorosi agli arti inferiori e il segno di Lhermitte.

Ci sono anche dolori lombari da postura anormale.

Le parestesie in fase iniziale sono lievi e di difficile definizione, nelle fasi avanzate invece la sensibilità profonda e superficiale appare notevolmente compromessa.

Disturbi cerebellari

Non sono sintomi frequenti all'esordio, ma successivamente sono comuni. Non regrediscono, e se compaiono in fase precoce peggiorano parecchio la prognosi.

Sono possibili:

- Dismetria
- Atassia
- Andatura atasso-spastica (la regola nelle fasi avanzate)
- Tremore intenzionale grave e resistente alla terapia
- Disartria cerebellare
- Nistagmo

Alterazioni bulbari

I nervi cranici sono spesso interessati, soprattutto quello ottico.

- **Nervo ottico:** neurite ottica spesso sintomo d'esordio: 50% delle neuriti ottiche evolvono come SM. In genere unilaterale, la neurite provoca dolore del globo oculare, calo rapido dell'acuità visiva di entità variabile fino anche alla cecità. Nei casi avanzati la papilla è pallida e atrofica. In genere la perdita di campo visivo è centrale, perché vengono colpite le fibre di origine maculare. Si può avere il **fenomeno di Uhthoff** (peggiore dell'acuità visiva durante gli stati febbrili, causato dal peggioramento della conduzione nelle fibre demielinizzate con l'aumento della temperatura). A differenza di tutti gli altri sintomi, nella maggior parte dei casi la neurite ottica si risolve spontaneamente in alcuni mesi, con recupero spesso completo.
- **Nervi oculomotori:** una lesione del VI, del III e del IV nervo cranico può dare diplopia, spesso a decorso favorevole con regressione. Spesso si ha la così detta paralisi intranucleare, con deficit dell'adduzione e nistagmo orizzontale dell'occhio addotto.
- **Altri NC:** nevralgia del trigemino frequente, causata da lesione nella zona di ingresso del nervo trigeminale o lungo il suo decorso. Possono essere presenti anche paralisi del facciale e talvolta vertigini soggettive o ipoacusia (con scarsa tendenza alla guarigione). Il nistagmo è frequente, spesso associato a sintomi cerebellari.

Deficit cognitivi e affettivi

La depressione è frequente, legata però alla drammaticità sociale della malattia più che ad altro (depressione secondaria).

Un vero deterioramento mentale non è frequente se non in fasi molto avanzate, ma possono esserci disturbi dell'attenzione, della capacità di calcolo, dell'attenzione visiva e spaziale. Questi sintomi, compresa la non rara euforia inadeguata, sono espressione di lesione di aree periventricolari nella sostanza grigia.

Sono stati descritti anche episodi maniacali psicotici.

Disturbi sfinterici e sessuali

Pressoché costanti nei casi avanzati: la minzione imperiosa è frequente e precoce, e anche il rallentamento del transito intestinale.

Frequenti i disturbi sessuali, con impotenza e diminuzione della libido dovuta sia a lesioni spinali che ad aspetti di natura depressiva ed emotiva.

Sintomi parossistici

Alcuni sintomi caratteristici ma non frequenti che si presentano improvvisamente e si ripetono a distanza di tempo con le stesse caratteristiche, evocati da movimenti repentini o stimoli sensitivi.

- **Segno di Lhermitte:** improvvisa comparsa di sensazione di “scossa elettrica” irradiata alla schiena fino agli arti inferiori. Evocata dalla flessione o estensione del capo
- **Nevralgia del trigemino:** simile a quella idiopatica
- **Crisi di disartria e atassia parossistiche**
- **Turbe della coordinazione con contrazioni toniche:** durata 1-2 minuti, scatenate dai movimenti

Sono in genere espressione di una lesione del tronco o del midollo cervicale. Tendono a guarire spontaneamente o con carbamazepina 200-600 mg/die.

Altri sintomi atipici sono la **narcolessia** (lesioni ipotalamiche della sostanza reticolare), tremori e coreoatetosi, cefalea, crisi convulsive.

Invece l'interessamento del SNP è raro e lieve. Questo probabilmente perché la mielina centrale differisce per diverse proteine da quella periferica.

Diagnosi

Dati clinici, e in particolare disseminazione temporale e spaziale dei disturbi e dei segni neurologici. Segni focali multipli, ad insorgenza insidiosa e con remissione e riesacerbazione, associati a manifestazioni tipiche sono fortemente indicativi.

Tuttavia la diagnosi di certezza è fornita da una serie di esami complementari:

- **Analisi del liquor:** liquor limpido, con cellularità normale o modestamente aumentata (processo infiammatorio). Il reperto caratteristico è il riscontro di IgG (e anche IgA e IgM) a livello intratecale. La produzione intratecale è accertata con l'indice di Link, ossia il rapporto $\frac{IgG_{liquor} / IgG_{siero}}{alb_{liquor} / alb_{siero}}$. Questo permette di distinguere le forme in cui la produzione è esterna al SNC e la BBB è alterata (Link <0,69) e quelle invece con produzione intratecale di IgG.
- **Isoelectrofocusing:** forma speciale di elettroforesi in grado di separare le IgG in base al loro punto isoelettrico che permette di identificare delle IgG con bande caratteristiche che indicano la risposta verso un ampio pannello di antigeni. Nella SM nel 90% dei casi ci sono queste IgG. Il test è piuttosto sensibile ma poco specifico in quanto si osserva anche in HIV, Lue, Lyme e a volte anche in soggetti normali. In presenza di dati clinici indicativi è importante.
- **Immunoblotting:** ancora più sensibile dell'elettroforesi
- **Potenziali evocati:** rallentamento della conduzione nervosa sia nelle vie nervose motorie che in quelle sensitive. Si osserva un aumento della latenza, mentre l'ampiezza del segnale è in genere conservato. Essenzialmente la sua importanza è la capacità di rilevare alterazioni subcliniche che permettono di evidenziare nel paziente una disseminazione spaziale della malattia maggiore di quanto l'evidenza clinica non dica, e nel dirimere dubbi clinici sull'interessamento di una particolare via. I più precoci e sensibili sono i PE visivi.
- **Neuroimmagini:** la RM è molto più sensibile e rappresenta attualmente un esame indispensabile. In sequenze Spin-EchoT2 si osservano aree iperintense a sede periventricolare, nella sostanza bianca emisferica e a livello sottotentoriale. Le lesioni attive sono evidenziate dal gadolino, ed esprimono la rottura della BBB. Non esiste una corrispondenza precisa fra estensione delle lesioni e compromissione clinica, perché l'importanza di alcune aree è maggiore di altre. Tuttavia la rapidità di progressione si correla bene con la gravità del quadro RM: le lesioni non sono specifiche e vanno correlate con i dati clinici.

Criteri diagnostici

In ogni caso sono indispensabili:

- Decorso a ricadute cronico-progressivo da almeno 6 mesi
- Età di esordio fra 15 e 50 anni
- Esclusione di altre possibili cause di malattia

| LIVELLO DIAGNOSTICO | CRITERI |
|---------------------------------|---|
| Probabile da laboratorio | <ul style="list-style-type: none"> • Due episodi di sofferenza focale del SNC + presenza di bande oligoclonali o aumentata sintesi intratecale di IgG |
| Probabile clinica | <ul style="list-style-type: none"> • Due episodi ed evidenza clinica di una sede di lesione della sostanza bianca • Un episodio ed evidenza clinica di due sedi di lesione |
| Definita da laboratorio | <ul style="list-style-type: none"> • Due episodi, evidenza di una lesione, presenza di bande oligoclonali o di IgG intratecali • Un episodio, due lesioni, bande o IgG • Un episodio, una lesione clinica e una paraclinica, bande o IgG |
| Definita clinica | <ul style="list-style-type: none"> • Due episodi e due lesioni • Due episodi, una lesione clinica e una paraclinica |

Come si vede i dati clinici sono essenziali e sufficienti per la diagnosi di certezza, ma il ruolo complementare del laboratorio è altrettanto importante.

Diagnosi differenziale

- **Malattie con sofferenza focale a decorso remittente:** vasculiti, LES, Behcet e sarcoidosi. Si risolve con la compromissione viscerale e le alterazioni ematobiochimiche delle malattie autoimmuni sistemiche
- **Malattie infettive con compromissione multifocale del SNC:** AIDS, Lyme. Gli esami di laboratorio specifici per queste malattie risolvono i problemi di sovrapposizione (presenza di bande e di IgG intratecali)
- **Adenoleucodistrofia:** nell'età adulta ha una paraparesi spastica progressiva, ma il dosaggio ematico degli acidi grassi è alterata.

Decorso e prognosi

Variabile e imprevedibile ma con alcuni punti fermi.

→ **Decorso tipico**

Fase iniziale

- Si presenta e procede per ricadute; i sintomi clinici raggiungono l'apice in pochi giorni o settimane, ma anche ore o mesi. La minima distanza fra un episodio e l'altro per definire una ricaduta è 24 ore.
- La frequenza di ricadute è in genere una ogni 1-2 anni, con molta variabilità. L'intervallo libero da sintomi può essere di poche settimane o molti anni. Le ricadute possono lasciare o no esiti permanenti

Fase progressiva

- Dopo 5-20 anni dall'esordio, il decorso diventa progressivo con o senza sovrapposte ricadute, configurando la forma secondariamente progressiva. Solo nel 10% dei casi è progressiva fin dall'inizio.

→ **Decorsi alternativi**

Ci sono molti possibili decorsi.

- Gravi e frequenti ricadute con precoce e progressiva disabilità (10%)
- Numerose e frequenti ricadute, che con il tempo diventano sempre più frequenti e gravi
- Decorso lentamente progressivo con sporadiche esacerbazioni
- Decorso lentamente progressivo senza ricadute
- Esordio grave e improvviso con una lunghissima fase di remissione completa e successiva ricaduta con progressione
- Ricadute che tendono a diminuire di frequenza e gravità con il tempo, lieve disabilità residua
- Esordio improvviso grave con frequenti ricadute, che in breve tempo giunge a completa guarigione (!)

Alcuni fattori sembrano influenzare questo, come le infezioni virali, la gravidanza (protettiva, ma dopo il parto aumentano le ricadute), le fatiche fisiche e gli eventi stressanti.

L'esordio precoce ha prognosi migliore, la donna è meno gravemente colpita, l'esordio con sintomi sensitivi e bulbari è meno grave di quello piramidale o cerebellare.

Le attuali terapia e l'assistenza integrata hanno reso l'aspettativa di vita dei pazienti vicina a quella dei sani.

Terapia

Non è vero che non si può fare niente. La terapia è diversa a seconda della fase della malattia.

Episodio acuto

Ha una spontanea tendenza alla regressione, quindi se lieve non viene trattato (la malattia è cronica e perenne, e i farmaci hanno effetti collaterali non indifferenti, e perdono di efficacia con il tempo).

Ricadute gravi si trattano con:

- 1000 mg di metilprednisolone EV per 3 giorni
- 500 mg per 3 gg
- 250 mg per 3 gg

Il bolo di steroidi è il più efficace presidio e si può fare anche per os sebbene meno efficace. Gli steroidi riducono l'infiammazione e l'edema e stabilizzano la BBB.

A lungo termine la loro efficacia è dubbia e quindi si usano solo nell'episodio acuto in bolo (non cronicamente).

Prevenzione delle ricadute / rallentamento della progressione

Risultati piuttosto modesti con farmaci o metodi **immunosoppressori**.

- Azatioprina 2,5-3 mg/Kg/die (utilizzo ancora di utilità incerta), modesto rallentamento della progressione. L'effetto inizia dopo 3-6 mesi, si cerca di mantenere i leucociti attorno a 4000. E' il meno tossico e il meno costoso degli immunosoppressori
- Ciclofosfamide
- Metotrexate 7,5 mg/settimana
- Irradiazione linfonodale totale (seri rischi infettivi, ma piuttosto efficace)
- Plasmaferesi, con rimozione di Ab. Sembra quasi inefficace, ma gli studi sono in corso.

Altri presidi:

- **Interferon beta:** (8 milioni UI sottocute a giorni alterni); primo farmaco usato. Provoca riduzione della frequenza di ricadute e una riduzione dell'area lesionale alla RM. Più recentemente si usa 6 milioni di UI con gli stessi benefici
- **Copolimero1:** (20 mg/die sottocute) polimero di 4 aminoacidi (glutammato, alanina, tirosina, lisina) della serie L. E' simile alla proteina basica della mielina e agisce quindi attirando gli autoanticorpi. Poca efficacia, limitata alla prima fase della malattia, ma non ha effetti collaterali.

Terapia sintomatica

Con il passare del tempo la terapia delle ricadute non è più sufficiente; le ricadute non regrediscono spontaneamente e gli esiti neurologici si accumulano nel paziente. Sono quindi necessari presidi diversi:

- **Spasticità:** non si tratta sempre perché a volte permette la postura eretta. Si usano *baclofen 50-75 mg/die*, *dantrolene 25-100 mg/die* (finestra terapeutica migliore) o *diazepam 5-20 mg/die*. Il diazepam è il più usato anche se da sedazione, ma si prende la sera e risolve anche il clono notturno. Interventi di installazione di pompe per il rilascio continuo di baclofen³ solo nei casi gravi.
- **Manifestazioni parossistiche:** sia le nevralgie che gli spasmi e i disturbi sensitivi parossistici rispondono molto bene alla carbamazepina a 200-800 mg/die
- **Dolori muscolari:** amitriptilina 30-60 mg/die
- **Tremore cerebellare e atassia:** nessuna terapia se non i beta bloccanti poco efficaci

³ Questo farmaco ha una finestra terapeutica molto stretta, ma pochi effetti collaterali. Il rilascio continuo mantiene la concentrazione plasmatica stabile ed è la soluzione ideale

- **Disturbi sfinterici:** difficili da trattare. Anticolinergici per la minzione imperiosa, mentre si danno colinergici per la ritenzione vescicale. Prima di iniziare una terapia è necessario identificare bene il tipo di disturbo. Utile la cateterizzazione intermittente da eseguire anche autonomamente.
- **Stipsi:** dieta ricca di scorie, emollienti, microclismi.

Fisioterapia

Particolare importanza nella terapia di supporto e nell'apprendimento da parte del paziente delle misure per vivere meglio, modifiche al comportamento, alla casa. Il calore eccessivo deve essere evitato, importante la terapia in piscina. I bagni freddi specie in alcuni pazienti migliorano di molto la conduzione per 1-2 ore.

7.2 ALTRE MALATTIE DEMIELINIZZANTI

Encefalomielite acuta disseminata

Sindrome a decorso monofasico, secondaria ad una vaccinazione o ad una infezione, con diffusione ad aree vicino alle vene di infiammazione, edema e demielinizzazione.

In rari casi è stata descritta una forma iperacuta.

Talora non viene riportato nessun riferimento a vaccinazioni o infezioni (forma idiopatica)

EAD post vaccinica

Descritta con la vaccinazione per la rabbia e per il vaiolo (soprattutto), estratto da cervello di coniglio. Non è legata ad una risposta citopatica del virus, ma ad una crossreazione contro le guaine mieliniche.

L'introduzione di vaccini preparati senza estratti cerebrali ha reso questa malattia di interesse soltanto storico, anche se ancora alcuni sporadici casi si verificano.

Forma post infettiva

Si associa a volte ai comuni esantemi infantili di origine virale. Si verifica 1:4000-10000 con la varicella, più raramente con rosolia, parotite, influenza, mononucleosi o coxsackie.

E' una malattia autoimmune con risposta verso antigeni della mielina, in particolare verso la proteina basica. Alla base c'è o una crossreattività con proteine virali oppure uno smascheramento-antigene dovuto al danno del SNC.

Si osservano infiltrati di cellule monucleate con edema e successivamente demielinizzazione nelle aree perivascolari.

Esordio improvviso ed evoluzione rapida, con prognosi variabile. Il quadro clinico è dominato da segni di sofferenza focale del SNC che si manifestano e raggiungono l'apice in poche ore-giorni.

I sintomi sono da sofferenza corticale, sottocorticale, troncale o cerebellare, dei gangli, del midollo.

Le crisi epilettiche sono comuni.

Il quadro clinico può migliorare in giorni o settimane, ma spesso residuano dei deficit, e la mortalità è del 10-25%; esiste anche la possibilità di una progressione verso una patologia cronica molto simile alle fasi terminali della SM.

La diagnosi è semplice con le stesse caratteristiche laboratoristiche della SM (e infatti talora la diagnosi differenziale è difficile), dalla quale si differenzia per la presenza di un rapporto temporale fra infezione e neuropatia, per il decorso monofasico e tumultuoso, l'insorgenza in età infantile.

Terapia: metilprednisone endovena ad alto dosaggio come nella SM acuta.

Leucoencefalite acuta emorragica di Weston-Hurst

Rara, preceduta spesso da una forma di infiammazione delle vie aeree superiori. Si hanno aree perivascolari di necrosi fibrinoide, disseminate. Infiltrati cellulari ed edema precedono la necrosi.

E' comune nei maschi, con esordio brusco e tumultuoso, con febbre convulsioni e coma. Ci sono anche segni focali che a volte sfuggono per via della frequente presenza di disturbi della coscienza: l'evoluzione è spesso fatale.

L'esame del liquor rivela aumento della pressione liquorale, proteinorachia, pleiocitosi con cellule mononucleate e PMN.

CAP 8 LE EPILESSIE

Il termine "epilessia" si riferisce ad una complessa ed estremamente vasta serie di malattie note fin dall'antichità che sul piano clinico sono accomunate da una serie di manifestazioni accessuali polimorfe, con o senza perdita di coscienza, tutte caratterizzate dalla scarica eccessiva di una popolazione di neuroni più o meno numerosa. Se tali crisi rimangono occasionali e isolate non si può parlare di epilessia.

Qualche cenno storico

Il termine epilessia deriva dal greco "επιλαμβάνειν" che significa essere sopraffatti, essere colto di sorpresa; Ippocrate nel 400 avanti Cristo lo definiva "male sacro", espressione dello sdegno degli dei. Anche nel medioevo era assimilata ad una possessione demoniaca. Il primo trattato sistematico sull'epilessia risale al 1770.

Le epilessie riconoscono numerosissime cause, comprendenti sia i fattori genetici che quelli lesionali: tuttavia in oltre la metà dei casi l'eziologia rimane sconosciuta

Epidemiologia

La prevalenza globale è tra 0,5 e 1% della popolazione generale, ma se si considerano anche le crisi epilettiche occasionali tale valore può salire fino al 9% (si tenga presente che solamente le convulsioni febbrili colpiscono fino al 3% dei bambini sotto cinque anni).

L'incidenza invece varia tra 17 e 136 casi per 100.000 abitanti (in Italia è attorno al 30). Sono molto diffuse nelle loro varie forme..

Eccezione fatta per i disturbi cerebro-vascolari, l'epilessia costituisce la malattia neurologica di più frequente riscontro.

8.1 CLASSIFICAZIONE

TIPIDI CRISI

Indipendentemente dalla eziologia e dalle sindromi che poi si configurano, possono manifestarsi vari tipi di crisi epilettiche, occasionali o ricorrenti che siano: il criterio per classificarle è duplice: clinico ed elettroencefalografico (quest'ultimo considera sia gli eventi critici che quelli intercritici).

- **Crisi epilettiche parziali:** sono prodotte dalla scarica di un gruppo di neuroni circoscritti a un solo emisfero e si distinguono in crisi a sintomatologia semplice o complessa, qualora vi siano anche alterazioni dello stato di coscienza (nel secondo caso analogamente a quanto avviene nelle crisi generalizzate sono coinvolti entrambi gli emisferi cerebrali, sia pure in misura ridotta). Si ammette comunemente che una crisi parziale semplice possa evolvere in una complessa ma non viceversa, anche se dal punto di vista fisiopatologico ciò sarebbe teoricamente possibile, perché la scarica epilettogena, può nascere in qualsiasi regione e propagarsi in qualsiasi direzione. Entrambi i tipi possono sfociare in una crisi convulsiva generalizzata tonico clonica, qualora la scarica epilettogena interessi la formazione reticolare.
- **Crisi epilettiche generalizzate:** sono caratterizzate dalla presenza ab initio di scariche neuronali in entrambi gli emisferi cerebrali, anche se non in maniera simmetrica; lo stato di coscienza è quasi sempre alterato, tranne che nelle crisi miocloniche e in quelle atoniche. Le crisi generalizzate possono essere convulsive tonico cloniche (Grande Male) o non convulsive (Piccolo Male): è possibile che le seconde possano sfociare nelle vetrine.
- **Epilessie propriamente dette:** sono essenzialmente le sindromi costituite dalla presenza di una serie continua di crisi epilettiche ricorrenti. Come le crisi, anche le epilessie possono essere sottoclassificate a seconda dell'estensione della scarica e della causa.

Sia le crisi parziali che quelle generalizzate possono prolungarsi o ripetersi ad intervalli ravvicinati: nel secondo caso siamo di fronte ad uno stato di male epilettico (epilessia propriamente detta)

Le alterazioni elettroencefalografiche (scarica epilettica) hanno nell'epilessia un valore diagnostico notevole per fare diagnosi differenziale con le crisi pseudo epilettiche (come le sincopi e gli attacchi isterici). La scarica epilettica è una variazione temporanea e parossistica dell'attività elettroencefalografia, diffusa o focale, ritmica e di elevata ampiezza: essa non è presente nelle crisi pseudo epilettiche.

L'attività bioelettrica durante i periodi intercritici è invece meno significativa
Descriviamo di seguito le caratteristiche salienti dei singoli sottotipi

Crisi Epilettiche Parziali (CEP)

- **Con sintomatologia semplice:** sono crisi che si manifestano con una sintomatologia polimorfa di natura motoria, sensitiva, vegetativa o psichica, in associazione ad una scarica EEG controlaterale al lato sintomatico, senza alterazioni dello stato della coscienza. A seconda del tipo di sintomatologia si distinguono:
 - **Con fenomeni motori:** crisi focali motore, crisi posturale, crisi versive (rotazione di occhi, capo e tronco da un lato), crisi fonatorie, crisi vocalizzatorie (emissione di suoni non strutturati).
 - **Con fenomeni sensitivi e sensoriali:** crisi sensitive (parestesie), visive, uditive, olfattive, gustative, vertiginose
 - **Con fenomeni vegetativi:** sono uno degli aspetti più comuni delle CEP a sintomatologia semplice, specie nell'adulto. Si hanno pallore, rossore, sudorazione, piloerezione, midriasi, lievi aritmie, arresto del respiro...
 - **Con fenomeni psichici:** se si ha perdita di coscienza si passa alle CEP con sintomatologia complessa; può accadere che con la coscienza conservata si abbiano sintomi dismesici, cognitivi, illusionari, allucinatori, affettivi o disfascici transitori.
- **Con aura epilettica:** tutte le crisi CEP a sintomatologia semplice seguite da una perdita di coscienza sono dette aure epilettiche. Un'aura diventa quindi una crisi parziale complessa o una crisi generalizzata.
- **Con sintomatologia complessa:** Sono frequenti nell'adulto e resistenti alla terapia farmacologica, con frequente presenza di turbe psichiche. La noxa fondamentale è l'alterazione della coscienza che può esserci fin dall'inizio, oppure venire dopo una CEP semplice (che diventa un'aura della crisi complessa). Si distinguono in:
 - **Crisi confusionali:** unicamente perdita di coscienza (dette anche pseudo assenze). Difficile capire l'origine della scarica: non c'è presenza di sintomatologia motoria
 - **Crisi psicomotorie:** crisi frequenti e tipiche caratterizzate da tre fasi; un'aura iniziale, una fase di perdita di coscienza tipo "arresto" e una fase di movimenti stereotipati (orali, gestuali, mimici, ambulatori, verbali) come nel sonnambulismo. Questi movimenti possono riprendere l'attività in corso prima della crisi; se si cerca di immobilizzare il soggetto si può avere una reazione violenta. Spesso si concludono con una fase di confusione mentale. Esiste anche un tipo di crisi con aura, senza fase di arresto, automatismi e niente confusione mentale.
 - **Sincopi del lobo temporale:** assai rare, consistono nella semplice perdita del tono posturale con caduta a terra.
- **Con successiva generalizzazione:** sono CEP che si trasformano in CEG, con una crisi convulsiva generalizzata di natura tonico-clonica. E' difficile a volte rendersi conto che sono crisi primitivamente parziali, perché la transizione può essere rapida, perché la fase parziale poteva interessare un pezzo clinicamente silente della corteccia, o perché il paziente dormiva durante la crisi.

Crisi Epilettiche Generalizzate (CEG)

Eccetto le crisi atoniche e di quelle miocloniche, tutte le CEG presentano perdita di coscienza. Caratteristica EEG è che le alterazioni riscontrate durante la crisi o nei periodi intercritici sono **bilaterali e simmetriche**. Si pensava quindi che ci fosse un pace-maker epilettogeno nella sostanza reticolare che poi attivasse tutta la corteccia.

Oggi si tende a credere invece che il focolaio possa essere localizzato ovunque, e che la sincronizzazione dei due telencefali avvenga tramite il corpo calloso.

- **Assenze tipiche (piccolo male):** improvvisa perdita di coscienza (5-10 secondi) con arresto dell'attività in corso, sguardo fisso e talvolta rotazione degli occhi verso l'alto. La crisi cessa improvvisamente, senza alcun fenomeno successivo. Ci possono essere altri piccoli fenomeni:

- Contrazioni cloniche di palpebre, bocca e spalle (assenza cloniche)
 - Ipotonia dei muscoli del capo, tronco o arti (assenze atoniche)
 - Ipotonia dei muscoli assiali, con caduta rigida “a statua” (assenze toniche)
 - Automatismi (assenze con automatismi; diagnosi differenziale con CEP psicomotorie possibile solo con EEG)
 - Fenomeni vegetativi (assenze con fenomeni vegetativi)
- **Assenze atipiche:** durano di più, l’inizio e la fine sono meno netti, le componenti toniche o cloniche sono più marcate. Le differenze EEG sono rilevanti ai fini diagnostici
 - **Crisi miocloniche:** scosse di brevissima durata dei muscoli degli arti, che possono provocare movimenti ballici o caduta a terra. Coscienza conservata
 - **Crisi tonico-cloniche (grande male):** varietà più drammatica delle crisi epilettiche. In certe località si usa ancora la definizione popolare “brutto male”. Inizio con perdita di coscienza, contrazione tonica generalizzata (**fase tonica**) con caduta a terra rovinosa e pericolosa. A causa della violenta espulsione di aria dalla cassa toracica si emette un grido o mugolio (grido epilettico). Si arresta l’escursus respiratorio con cianosi: il paziente si morde la lingua per il trisma. Successivamente (10-30 sec) si ha la **fase clonica** con scosse cloniche sempre più ampie che scuotono violentemente il corpo, per poi diradarsi progressivamente. La respirazione riprende e dalla bocca si emette saliva schiumosa, spesso mista a sangue. La crisi in genere dura meno di un minuto, ma è molto impressionante se non si conoscono i suoi meccanismi. Nei 5-10 minuti successivi il soggetto respira in modo profondo e rumoroso e resta incosciente; spesso c’è perdita di urina o di feci. Il risveglio, graduale, è accompagnato da confusione o da automatismi. Non sempre le crisi sono complete, può mancare la fase clonica o la fase tonica, sempre accompagnate da perdita di coscienza e da fenomenologia vegetativa più o meno marcata.
 - **Crisi atoniche:** temporanea risoluzione del tono muscolare con caduta a terra, senza perdita di coscienza se il fenomeno è di breve durata. In alcuni casi la risoluzione del tono è parziale, e si osserva magari soltanto la caduta del capo sul tronco o cose del genere.

EPILESSIE PROPRIAMENTE DETTE

Sono sindromi caratterizzate da crisi ricorrenti con innumerevoli cause. I tipi di crisi possono essere generalizzati o parziali.

Epilessie localizzate idiopatiche

Epilessie a prognosi benigna che insorgono fra 5 e 15 anni. La più comune di queste forme è l’**epilessia a punte Rolandiche**, caratterizzata da crisi elementari motorie, convulsioni tonico-cloniche ad una emifaccia, talora con secondaria estensione.

Le crisi insorgono in genere di notte, e non sono molto frequenti (qualche attacco all’anno). Tendono ad estinguersi entro i 15-20 anni, e l’EEG intercritico è caratterizzato da punte di grande ampiezza localizzate alla regione rolandica.

Sono benigne e a volte non si trattano nemmeno.

Altre epilessie localizzate idiopatiche sono a punte occipitali (crisi visive) o temporali (crisi affettive), con andamento simile alle rolandiche.

Epilessie localizzate sintomatiche

Frequenti nell’adulto, ma possibili in tutte le età. Prognosi variabile, gruppo molto eterogeneo. Le forme sintomatiche sono quelle che devono la loro esistenza ad una lesione cerebrale definita e preesistente: però questa lesione è identificabile solo in ¼ dei casi.

Epilessie generalizzate idiopatiche

Rispondono bene alla terapia ma hanno tendenza a recidivare. Comprendono le convulsioni benigne neonatali e altre tre forme cliniche tipiche di tre stadi successivi di età: accade spesso che il malato di una di queste sindromi transita nello stadio successivo.

- **Epilessia infantile con assenze:** (6-7 anni) frequenti e fugaci perdite di coscienza anche più volte al giorno, con clonie, modificazioni del tono muscolare, automatismi e fenomeni vegetativi. Sono frequenti al risveglio e durante la sonnolenza: costituisce l'8% delle epilessia infantile e nel 40-60% dei casi dopo 5-10 anni si manifestano crisi convulsive tipo grande male.
- **Epilessia mioclonica infantile di Janz:** (15 anni). 6% delle crisi giovanili, con mioclonie, abitualmente bilaterali e simmetriche, dell'arto superiore, specie poco dopo il risveglio. Stress, alcool e privazione di sonno sono fattori scatenanti. Possono insorgere anche crisi tonico-cloniche e sono proprio questi fenomeni che rendono la malattia clinicamente evidente. Sono molto sensibili alle cure, ma alla sospensione della terapia nel 90% dei casi si ha ricaduta.
- **Epilessia tipo Grande Male al risveglio:** (5-30 anni). Alle crisi tipo grande male si associano anche crisi miocloniche o di assenza. Insorgono in genere al risveglio e stress, fatica, alcool, e stimolazione luminosa intermittente ne provocano l'attivazione. Ci possono essere fenomeni prodromici di varia natura (alterazioni dell'umore, cefalea, turbe digestive, poliuria, tachicardia...) che a differenza delle aurore non fanno parte della crisi epilettica.

Epilessie generalizzate sintomatiche

In genere sono epilessie infantili a prognosi maligna ed elevata mortalità. Sono in genere forme di encefalopatie infantili progressive, fra cui tre sono importanti.

- **Encefalopatia mioclonica precoce:** insorge il primo mese di vita, con mioclonie parcellari che poi tendono a divenire generalizzate. Sono presenti crisi toniche assiali e regressione dello sviluppo psicomotorio. L'evoluzione è invariabilmente maligna con exitus entro il primo anno di vita
- **Sindrome di West:** picco fra 4-7 mesi in bambini precedentemente normali. E' caratterizzata da una triade con spasmi in flessione dei muscoli del collo e degli arti (flessione del capo e del tronco), arresto dello sviluppo psicomotorio con apatia, alterazioni EEG caratteristiche. L'evoluzione è favorevole solo nel 10% dei casi, con cessazione delle crisi e normalizzazione dello stato mentale, ma spesso si ha persistenza della sintomatologia e transizione verso la sindrome di Lennox-Gastaut.
- **Sindrome di Lennox Gastaut:** fra 1-8 anni, con tre aspetti caratteristici: crisi epilettiche di vario tipo (spesso assenze tipiche, ma anche grande male), ritardo mentale medio o grave, alterazioni EEG caratteristiche. L'evoluzione è sfavorevole con persistenza delle crisi e limitato sviluppo intellettuale.

Epilessia a provocazione specifica

Sono forme secondarie a condizioni specifiche.

- **Convulsioni febbrili:** sono convulsioni indotte, in bambini sani, dalla febbre oltre i 39°, in genere entro i 5 anni con picco verso 2. C'è una predisposizione familiare, e si manifestano crisi tonico-cloniche di breve durata; spesso si ripetono con i nuovi episodi febbrili. Questi soggetti sono probabilmente predisposti all'epilessia (soglia convulsivante bassa) e infatti nel 3-4% dei casi poi ne sviluppano una forma (che non è una causa della febbre!)
- **Epilessie riflesse:** sono forme piuttosto frequenti nell'infanzia in cui le crisi compaiono a seguito di particolari stimoli sensoriali, frequentemente stimoli visivi intermittenti fra 15 e 20 cicli al secondo. 1/3 di questi pazienti è sensibile anche alla presenza di patterns particolari come le righe chiare e scure (il televisore, sul quale il tubo catodico traccia righe di questo tipo, è per questi pazienti epilettogeno, e si deve guardare da buona distanza con contrasto diminuito). Oltre agli stimoli visivi ce ne sono altri, come:
 - **Attività mentale impegnative**
 - **Lettura**
 - **Da alimentazione (atto di cibarsi)**
 - **Da erazioni di sorpresa**

Crisi epilettiche occasionali

Eventi sporadici di varia natura che abitualmente non hanno un seguito a distanza di tempo. LE crisi sono relativamente comune (circa il 15% dei casi di epilessia) e spesso negli anziani.

La crisi è generalmente motoria, circoscritta o generalizzata. Spesso si ha sofferenza cerebrale localizzata.

STATI DI MALE EPILETTICO

Queste forme sono rappresentate da una crisi epilettica generalizzata o parziale che si prolunga oltre 10-20 minuti, o da una serie di crisi così vicine da non avere un ritorno di normalità fra una e l'altra.

Gli stati di male epilettico sono piuttosto diffusi, e la loro mortalità nelle forme generalizzate è alta (5-25%). Il danno si crea a carico dei neuroni a causa della continua attivazione che subiscono: la prognosi dipende non soltanto dalla tempestività delle cure, ma anche dal tipo di male epilettico.

In pratica lo stato epilettico si ha quando i meccanismi inibitori che normalmente fermano la scarica epilettica vengono meno, per un motivo o l'altro, e la scarica continua a tempo indeterminato. Il protrarsi dell'attività può provocare una alterazione irreversibile dei neuroni a cui contribuiscono anche le condizioni di danno metabolico generalizzato (acidosi, ipossia) nelle crisi cloniche generalizzate.

Gli SME possono insorgere:

- in soggetti con sindrome epilettica consolidata (spesso dopo brusca sospensione della terapia o a seguito di forti stress)
- in soggetti senza sintomi precedenti come espressione di una patologia cerebrale acuta o di un tumore.

Oggi, grazie alla qualità della terapia, la prima di queste condizioni è rara. Alcuni di questi stati possono mettere in pericolo la vita e devono essere immediatamente trattati.

- **SME convulsivo generalizzato (stato di Grande Male):** crisi di grande male che si susseguono ad intervalli sempre più vicini fino ad uno stato di coma persistente con gravissima paralisi respiratoria e progressiva perdita delle funzioni neurovegetative. Queste gravi crisi si innestano in genere su una epilessia parziale che successivamente generalizza, oppure su una epilessia già generalizzata, o ancora su un grave disturbo metabolico. Nella maggior parte dei casi sono complicazioni della sindrome di Lennox-Gastaut, dove provocano spesso morte.
- **SME convulsivo parziale:** appartengono quasi sempre ad una sindrome detta *epilessia parziale continua di Kojevnikow*, con contrazioni muscolari ripetitive di un emisoma che durano molto a lungo. In genere è refrattaria ai comuni trattamenti se non a dosi elevate.
- **SME non convulsivo generalizzato (stato di Piccolo Male):** crisi di piccolo male continue osservabile nei bambini che soffrono di assenza tipica o atipica. Lo stato di confusione mentale si protrae per ore o giorni con le mioclonie a livello delle palpebre o della bocca (tipiche delle assenze) che permettono la diagnosi differenziale con altri stati soporosi. Questi quadri rispondono prontamente alla somministrazione rettale o EV di diazepam.
- **SME non convulsivo parziale:** serie di crisi psicomotorie o confusionali ravvicinati per ore o settimane, ma clinicamente meno evidente: il bambino può avere infatti alterazioni della memoria, o del linguaggio, ma essere vigile e sveglio. Purtroppo, se non rapidamente trattati, questi SME danneggiano i neuroni in scarica e lasciano residui nelle funzioni intellettive danneggiate.

8.2 Eziologia

Molteplici cause possono essere alla base delle crisi occasionali e dell'epilessia propriamente detta.

Crisi isolate

- **Cause metaboliche**
 - Osmolarità
 - Ipoglicemia o eccesso di insulina
 - Insufficienza renale
 - Insufficienza epatica
 - Ipotiroidismo
 - Insufficienza respiratoria (Raro)
 - Carezza di piridossina (solo nel neonato)
 - Porfiria acuta intermittente
- **Cause tossiche**
 - Farmaci (svariate classi, sia abuso che improvvisa interruzione)
 - Consumo di alcool (abuso e interruzione improvvisa dell'assunzione in etilista cronico). Oltre a questo esiste una epilessia alcolica propriamente detta, provocata dai danni cerebrali indotti dall'alcool.
- **Cause parenchimali**

- Ictus ischemico o emorragico
- Encefalopatia ipertensiva
- Cause infiammatorie
- Traumi cranici

Sindromi epilettiche

Le sindromi epilettiche, nelle quali le crisi si ripetono costantemente indipendentemente dalla presenza di alterazioni metaboliche o tossiche, riconoscono fondamentalmente due tipi di cause, distinguendosi quindi in epilessie lesionali e da predisposizione costituzionale.

Nelle sindromi epilettiche l'eziologia è così distribuita:

- 50% criptogenetica
- 45% lesionali
- 5% da predisposizione costituzionale

→ Le forme **lesionali** sono originate da:

- lesioni prenatali come le malformazioni congenite non ereditarie, le infezioni cerebrali eccetera
- lesioni perinatali (15-20% di tutte le epilessie) come anossie, traumi da parto, emorragie intracraniche eccetera. L'anossia è ancora la causa più comune di epilessia
- Lesioni postnatali come malattie cerebrovascolari, tumori, traumi ed infezioni

La differenza di eziologia fra le sindromi epilettiche e le crisi occasionali è essenzialmente il fatto che le condizioni eziologiche delle seconde devono essere stabilmente presenti nell'organismo, per questo non si hanno sindromi di natura metabolica o tossica, ma solo accessi occasionali.

Ovviamente a seconda dell'età le varie cause assumono un peso diverso, come ad esempio la malattia cerebrovascolare nell'anziano rispetto al bambino.

Le forme cerebrovascolari non sono soltanto post-ictus, ma anche a volte premonitrici per un prossimo accidente cardiovascolare.

I tumori più epilettogeni sono gli oligodendrogliomi, gli astrocitomi, i meningiomi e i glioblastomi. Invece i traumi maggiormente a rischio sono quelli penetranti, per via della possibilità di lasciare all'interno del cranio materiale, frammenti o ascessi.

Infine attualmente si riscontra un crescente numero di epilessie da trauma operatorio.

→ Le forme a **predisposizione costituzionale** sono invece dovute o alla trasmissione di una malattia che provoca epilessia, oppure dalla trasmissione della predisposizione vera e propria all'epilessia. Sono state identificate ben 140 malattie che hanno una predisposizione all'epilessia.

8.3 PATOGENESI

Qualsiasi cervello sano può sviluppare una scarica epilettica se viene superata la sua soglia convulsiva per eccessiva stimolazione o per eccessiva sensibilizzazione. Questo avviene o per condizioni occasionali come in una crisi acuta sporadica, oppure per lesioni cerebrali stabili: uno stimolo elettrico eccessivo sensibilizza i neuroni, una sofferenza metabolica grave finisce per provocare una sensibilizzazione eccessiva.

Si è visto che nei soggetti epilettici si verificano sia gigantesche fluttuazioni del potenziale di membrana dei neuroni fra una crisi e l'altra, che scariche neuronali eccessive durante la crisi. Il primo di questi fenomeni non avviene nei soggetti normali. Questi neuroni non sono diversi da quelli normali, ma hanno una particolare instabilità di membrana; nel periodo intercritico questi neuroni tendono a sincronizzarsi e a scaricare insieme, ma la loro attività viene immediatamente bloccata da un qualche meccanismo inibitorio: il risultato di questo è la presenza di **punte sincrone all'EEG tipiche del soggetto epilettico nei periodi intercritici: queste punte non si hanno nei soggetti che hanno avuto una scarica occasionale.**

Quando invece interviene una scarica si ha che viene reclutato un numero di neuroni sufficiente a provocare una serie di scariche sincronizzate che si estendono ai neuroni vicini (reclutamento), in maniera tale da superare i meccanismi inibitori: la scarica si espande perché l'eccitabilità dei neuroni è aumentata, oppure

perché la stimolazione è maggiore del solito. Se i meccanismi inibitori sono particolarmente inefficaci, si va a finire allo stato di male epilettico.

L'instabilità neuronale di base dipende o da alterati meccanismi omeostatici di membrana (a carico della sodio-potassio) oppure da uno squilibrio fra le facilitazioni sinaptiche e le inibizioni. E' in ogni caso molto probabile che la scarica epilettica rappresenti una via finale comune di molte patologie cerebrali che agiscono provocando un danno nel neurone, il quale non risulta più in grado di mantenere un normale potenziale di membrana, oppure che la malattia cerebrale rappresenti una "spina irritativa neuronale" in grado di iperstimolare neuroni normali: poiché i neuroni stimolati si danneggiano, i due meccanismi si rinforzano a vicenda.

Infine, per quanto riguarda la predisposizione individuale e l'epilessia "sine materia", si può pensare che esista nei neuroni una soglia convulsivante talmente bassa da dare origine alla scarica anche senza irritazioni. Esiste indubbiamente una predisposizione individuale all'epilessia che si traduce probabilmente in un abbassamento della soglia di scarica: questi soggetti con familiarità sono più predisposti degli altri a sviluppare l'epilessia in seguito a lesioni tumorali o traumi.

8.4 DIAGNOSI

Viene effettuata da una combinazione di evidenze anamnestiche, obiettive, EEG e di neuroimaging.

Elementi anamnestici

Importante valutare la familiarità, specialmente se sono interessati tutti e due i genitori. Ancora di più la descrizione esatta dell'evento parossistico avvenuto e delle sue modalità, per distinguere fenomeni di ipotensione ortostatica, sincopi eccetera da vere e proprie crisi.

Solitamente l'anamnesi permette di valutare la presenza di fattori precipitanti nella crisi.

Importante la **modalità temporale**: l'accesso parossistico inizia e termina bruscamente, e solo raramente i sintomi si instaurano nell'arco di minuti; tuttavia sono possibili sintomi premonitori anche a molta distanza. Se possibile (di solito il paziente non lo ricorda, ma può essersene lamentato prima della crisi) ricercare i dati riferibili ad episodi di **aura**.

La **descrizione della crisi** è importante, soprattutto in relazione alla presenza o meno di **automatismi** e altri movimenti ritmici, morsicature della lingua, mioclonie. Dopo la crisi i soggetti sono in genere comatosi per breve tempo, e si risvegliano in uno stato confusionale.

L'**anamnesi remota** fornisce informazioni su precedenti traumi cranici, meningiti, encefaliti, ictus o tumori, e su tutti quei fattori metabolici e tossici descritti prima che possono far abbassare la soglia convulsivante.

Esame obiettivo

Si possono identificare alcuni segni piuttosto aspecifici di malattie come la organomegalia, o segni neurologici focali che possono indicare una lesione cerebrale potenzialmente epilettogena.

EEG

Durante l'accesso il quadro EEG può definire il tipo e la localizzazione dell'accesso, mentre alcune volte si possono trovare nel soggetto epilettico delle scariche intercritiche: queste però non hanno un valore assoluto in quanto si riscontrano anche nell'1-2% dei soggetti normali. Si usa rilevare queste scariche intercritiche o durante deprivazione di sonno, stress e stimolazione luminosa oppure durante il sogno.

L'EEG aiuta a definire anche il tipo di crisi:

- **Parziali semplici**: può essere immutato o mostrare un rallentamento del ritmo
- **Parziali complesse**: rallentamento del ritmo esteso anche ad entrambi gli emisferi
- **Generalizzate**: ampia diffusione di punte-onda bilaterali, oppure complessi punte-onda lenti nelle regioni frontali
- **Assenze**: complessi punta onda generalizzati di circa 3Hz.
- **Crisi tonico cloniche**: in massima parte artefatti di movimento

Importante la registrazione simultanea video ed EEG, che aiuta a mettere meglio in relazione la localizzazione del focus responsabile della crisi, le alterazioni EEG e i sintomi clinici. Oltre a questo si può fare l' **EEG dinamico**, con periodi di registrazione più lunghi, e la **video-poligrafia**, con registrazione contemporanea di EEG, EMG, EOG, microfono e ossimetria.

Neuroimmagini

Sia RM che TC forniscono dati complementari. La RM è la tecnica migliore, ed individua moltissime anomalie focali o generalizzate. La PET può essere utile per osservare modificazioni di flusso regionali e come mappatura preoperatoria.

Diagnosi differenziale

- **Sincope:** assenza di aeree, improvvisa perdita di coscienza dopo sollevamento da sedere o da sdraiati, ansia o dolore, pallore faciale e sudore durante l'attacco, assenza di movimenti tonici, incontinenza, cefalea, confusione mentale, morsicature. A volte la sincope può avere brevi e transitori movimenti convulsivi, se associata a prolungata ischemia.
- **Crisi non epilettiche (psicogene e isteriche):** sono frequenti e richiedono un sospetto clinico definito come la presenza di malattie neurologiche o vissuti traumatizzanti. Spesso si fa un attento monitoraggio e si usano test del tipo suggestione (iniezione di soluzione fisiologica facendo credere che sia un test per scatenare una crisi).

8.5 TERAPIA

Tutti i pazienti con epilessia dovrebbero essere sottoposti a terapia farmacologica sia per ridurre la frequenza delle crisi che per evitare un aggravamento.

La terapia risulta efficace nell'indurre una remissione parziale o completa nel 70% delle sindromi epilettiche in tempi rapidi, e sulla lunga distanza anche in buona parte delle sindromi.

In genere si ritiene non indicato l'inizio della terapia alla prima crisi se questa non viene seguita entro breve tempo da una successiva. In ogni caso il primo approccio è con un solo farmaco.

Non ci sono relazioni strette fra tipo di epilessia e farmaco di prima scelta, eccetto parzialmente per:

- Assenza tipo piccolo male → etosuccimide
- Epilessia mioclonica giovanile → valproato di sodio

In tutte le altre forme bisogna valutare l'adesione individuale alla terapia.

Terapiadellafaseacuta

Posizionamento del malato in posizione di sicurezza su un fianco per impedire il soffocamento per inspirazione di sangue e vomito.

Slacciare vestiti aderenti, togliere occhiali. Non inserire **niente**, nemmeno le dita, nella bocca del paziente: oltre allo spiacevole risultato di staccare le dita del soccorritore, si otterrebbe che le suddette estremità possono bloccare l'aditus ad laringe della vittima.

La fase successiva alla crisi, di risveglio con confusione, disorientamento e attività motoria, può essere accompagnata da aggressività se si cerca di costringere il paziente fermo. Non abbandonare il paziente finché non ha ottenuto un pieno recupero (valutare lo stato di coscienza con semplici domande).

In ogni caso ci si limita alla osservazione e alla vigilanza del paziente (impedire che soffochi, o che cammini in mezzo al traffico) a meno che:

- La convulsione duri oltre 5-10 minuti (SME)
- Vi sia febbre dopo l'assesso che persista oltre 4 ore.

La farmacologia della terapia acuta è:

- **Diazepam, Lorazepam:** infusione EV in infusione lenta, dosaggi rispettivamente 2-20 mg/min, 0,1-2 mg/min.
- **Fenitoina:** 20-50 mg/min
- **Fenobarbital:** 20 mg/kg a 50-75 mg/min (in rianimazione)

Terapiadellafasecronica

Terapia farmacologica

La monoterapia è da preferirsi se il paziente risponde, poiché ha la stessa efficacia dei protocolli a più farmaci ma minor effetti collaterali, oltre che essere meno costosa e avere meno problemi di sovrapposizione di farmaci.

Non si conosce esattamente il meccanismo d'azione di questi farmaci, ma sembra che:

- **Fenobarbital:** aumento della sintesi del gaba e diminuzione delle catecolamine
- **Lamotrigina:** aumento della sintesi del glutammato

Gli altri farmaci agiscono con meccanismi d'azione vari:

- Riduzione del flusso di sodio dentro la membrana (carbamazepina, fenitoina, valproato)
- Potenziamiento dell'inibizione da parte del gaba (fenobarbital, valproato, vigabatrin)
- Blocco di canali T del calcio (etosuccimide, valproato)

Poiché le assenze tipo piccolo male presentano i complessi onde-punta che sembrano legati proprio ad una disregolazione dei canali del calcio, una volta si usava l'etosuccimide specificamente per le assenze di quel tipo, ma oggi non si fa più.

I vari effetti farmacocinetici, dosaggi e tutto quanto da sapere viene riportato nella seguente tabella: ricordarsi di usare sempre il **minimo dosaggio utile**.

| FARMACO | DOSE (mg/Kg/die) | T/2 (min) | SS (min) | CPL (ug/ml) | EFFETTI COLLATERALI |
|----------------------|---------------------|--------------|-------------|----------------|--|
| Carbamazepina | 5-20 | 20-40 | 20-40 | 4-12 | • Cefalea, nistagmo, diplopia |
| | | | | | • Aumento secrezione di ADH • Agranulocitosi • Epatite tossica |
| Etosuccimide | 20-30 | | | 40-80 | • Poco frequenti |
| Fenitoina | 5-7 | 7-42 | | 10-25 | • Agranulocitosi • Epatite tossica • Linfadenopatia |
| Fenobarbital | 1-4 | 80-90 | 400 | 15-40 | • Sedazione |
| | | | | | • Anemia reticolocitica da deficit di folati • Ipercolesterolemia |
| Lamotrigina | 1-6 | | | 1-10 | • Diplopia, vertigini |
| Primidone | 3-20 | | | 4-10 | • Poco noti |
| Valproato | 20-60 | 10-20 | | 40-80 | • Tremore, nausea |
| | | | | | • Aumento ponderale • Trombocitopenia |

SS: steady state; CPL: concentrazione plasmatica. Gli effetti collaterali per ogni farmaco sono divisi fra tossici (dose dipendenti) e idiosincrasici (dose indipendenti). Quelli tossici sono riportati per primi.

Questi farmaci in genere si danno in monoterapia, e le associazioni si limitano ai casi refrattari. Se si deve aggiungere qualcosa si usa:

- Lamotrigina
- Felbamato (atassia, vertigini, nefrolitiasi)
- Topiramato (disturbi GE, vertigini, epatotossicità, aplasia midollare)
- Gabapentin

Fattori prognostici:

| | |
|-------------------|-------------------------------|
| FAVOREVOLI | SFAVOREVOLI (RECIDIVA) |
|-------------------|-------------------------------|

| | |
|---------------------------------|---|
| Assenze anomalie neurologiche | Anomalie EEG |
| Funzione intellettiva normale | Progressive anomalie EEG alla sospensione |
| Crisi di un solo tipo | Anomalie neurologiche |
| Buona risposta alla terapia | Ritardo mentale |
| Esordio dopo i 3-4 anni di vita | Crisi frequenti |
| Crisi non frequenti | |
| Paziente con buona compliance | |

Reazioni idiosincrasiche frequenti ai farmaci utilizzati sono soprattutto rash, epatite e neutropenia. Altre come l'insufficienza epatica e la Stevens-Johnson sono rare.

La malattia va curata per 2-4 anni, e la sospensione della terapia deve essere graduale.

Il monitoraggio della terapia deve essere basato sulla vigilanza degli effetti collaterali e sulla frequenza delle crisi ascessuali, non sulla misurazione dei livelli plasmatici di farmaco.

Terapia chirurgica

Alcuni procedimenti sezionano o disconnettono le aree epilettogene, con il risultato di ridurre o eliminare le crisi in pazienti refrattari alla terapia medica.

Ci sono varie possibilità:

- Lobectomia frontale o temporale
- Corpo callosotomia (scollega le aree epilettogene dal resto del cervello)
- Emisferectomia (resezione e interruzione combinate)

La maggior parte dei pazienti ha ancora bisogno di terapia medica ma a dosaggio ridotto. Le zone che controllano funzioni vitali o superiori devono essere risparmiate.

Di solito la chirurgia di resezione è più modesta e con meno complicanze della callosotomia: in quest'ultimo intervento infatti viene tagliato i 2/3 o anche tutto il corpo calloso. Si hanno essenzialmente problemi di coordinazione spaziale e motoria.

Nella emisferectomia si disconnette completamente un emisfero dal resto del cervello, quando però questo sia già inficiato da una grave compromissione funzionale.

Infine oggi si cerca di creare la tecnica della **transezione multipla subpiale**, ossia una serie di tagli poco profondi (circa la profondità della sostanza grigia corticale) che interrompono le fibre che collegano aree adiacenti di cervello. Il risultato è il controllo delle crisi parziali in aree che non possono essere resecate (centro del linguaggio e della memoria).

Terapia dello SME

Trattamento di urgenza. Somministrazione di farmaci per via endovenosa con CVP, in genere si esegue con:

- Diazepam bolo 20 mg (2,5 mg/min). Ripetere eventualmente ogni 20-30 minuti.
- Intubazione se intercorre insufficienza respiratoria

Altri farmaci di prima scelta da somministrare in bolo sono:

- Clorazepam (1-4 mg a 0,2 mg/min)
- Fenitoina (15-18 mg/kg). Non deprime il centro respiratorio. Può essere data anche IM o per OS ma con problemi notevoli di assorbimento.

E' possibile infine fare associazioni di farmaci (fenitoina + valproato, fenitoina + diazepam).

Farmaci di **seconda scelta**, qualora i precedenti non hanno efficacia, sono:

- Fenobarbital 3-5 mg/Kg (100mg/min)
- Paraldeide
- Lidocaina

Come **ultima risorsa** c'è l'**anestesia generale e la curarizzazione del soggetto**. Questo impedisce l'aggravamento dell'acidosi e dell'insufficienza respiratoria.

Oltre a tutto questo è necessario provvedere al mantenimento dell'equilibrio elettrolitico, acido-base, termico, glicemico del soggetto.

Problemi speciali

Problemi cognitivi e psicosociali

C'è ancora un forte pregiudizio nei confronti della malattia, che si esplica sia nella iperprotezione dei genitori su bambini epilettici, che nell'emarginazione specie in età adolescenziale dei pazienti ritenuti "strani".

Inoltre esistono reali rischi di modesti deficit cognitivi legati e a lesioni cerebrali precoci, e all'effetto collaterale delle terapia durante lo sviluppo intellettuale del bambino. Le crisi, in alcuni casi, possono causare di per sé un danno cognitivo.

Durante gli accessi il comportamento è modificato e le crisi sono immediatamente seguite o accompagnate da perdita di memoria, alterazioni della cognizione o del comportamento.

Associate all'epilessia vi sono:

- Depressione, che si sviluppa anche per giorni dopo le crisi circa nel 20% dei pazienti. Il tasso di suicidi è maggiore
- Psicosi: possono verificarsi sempre, dopo le crisi, anche se è usuale il recupero spontaneo.
- Ansietà: e senso di paura o paranoia, sia come una crisi semplice oppure come effetto dei farmaci o dello stato di malattia
- Aggressività: limitata al periodo dopo l'accesso, ma irritabilità e collera possono essere più comuni.

Gravidanza

Sebbene le crisi aumentino durante la gravidanza, oltre il 90% delle pazienti ha bambini sani. Tuttavia i rischi farmacologici connessi con la gravidanza sono aumentati dall'epilessia, e quindi le dosi e il numero di farmaci da assumere devono essere i più bassi possibili.

Il rischio di difetti nel feto aumenta con l'assunzione dei farmaci antiepilettici. Soprattutto nel primo trimestre. Il modo migliore per ridurre questo rischio è ridurre le dosi dei farmaci.

Tuttavia le crisi hanno sul feto molti effetti altrettanto gravi, forse peggiori, che quelli dei farmaci. Le donne epilettiche hanno un piccolo rischio di crisi tonico-cloniche dopo o durante il parto.

L'allattamento è in genere permesso anche se i farmaci vengono escreti con il latte, con più cautela per i barbiturici.

Scuola

Informazione degli insegnanti, ma se il controllo terapeutico è efficace si può scegliere di tutelare il bambino non comunicando la sua condizione.

I problemi comportamentali e di apprendimento legati alla presenza di una lesione epilettogena ed agli effetti collaterali dei farmaci vanno presi in considerazione.

Servizio militare

L'epilessia è condizione esonerante: oggi non viene più, nel foglio di congedo, riportata la causa.

Patente di guida

Si può ottenere la A e la B se il soggetto non ha crisi da almeno due anni: il problema è che il medico si basa su quello che dichiara il paziente.

Altro

- **Lavoro:** il soggetto epilettico può, anzi deve lavorare per il benessere del suo equilibrio psicofisico. Alcuni lavori sono controindicati (rischi gravi, oppure condizioni scatenanti come il computer)
- **Sport:** si pensa che sia l'alcalosi che l'iperventilazione abbiano un effetto scatenante. Oggi caso per caso si decidono le idoneità.
- **Assicurazioni:** notevoli difficoltà per una polizza infortuni o sulla vita, se non con premi molto elevati

- **Donazione di sangue:** attualmente la legge impedisce la donazione per via della possibilità di concentrazione di farmaci nel sangue e perché il prelievo può coincidere con una crisi.
- **Ordinazione sacerdotale:** consentita dal 1993

CAP 9 LE SINCOPI

Sono episodi accessuali di breve durata di perdita di coscienza dovuto ad anossia cerebrale. Sebbene ne esistano di vari tipi, l'eziologia è sempre comune.

9.1 EZZIOLOGIA

In ogni caso si crea anossia cerebrale, per una riduzione quantitativa del flusso cerebrale al di sotto di 30ml/100g/min (valore critico per il mantenimento del metabolismo basale): quando si è in piedi e in condizioni normali una asistolia di 3-4 secondi o una ipotensione con sistolica inferiore a 70 mmHg possono provocare queste condizioni di flusso.

Tuttavia altre condizioni permettono il verificarsi di sincopi anche in condizioni di normotensione, come ad esempio:

- Ipoglicemia
- Anemia
- Ridotta saturazione di O₂
- Difetto di canalizzazione delle arterie del collo o del Willis

Ovviamente in posizione clinostatica questi fenomeni si verificano per scompensi di flusso più gravi.

Si può comunque fare una classificazione eziologica di questi fenomeni:

- **Da emorragia**
- **Cardiogeni**
 - Turbe del ritmo
 - Ipercinetiche
 - Ipocinetiche
 - Danno miocardico
 - Danno endocardico (valvulopatie)
- **Sincope riflessa**
- **Sincope neurologica:**
 - Deficit primario
 - Deficit secondario
 - Iatrogena

Le sincopi riflesse sono condizioni in cui i centri di controllo del tono vagale o simpatico vengono sovraeccitati o inibiti dalle loro afferenze.

Succede così che ad esempio si verifica una sincope per una stimolazione dei meccanocettori intestinali durante la defecazione. Si conoscono diverse di queste situazioni.

| VIA AFFERENTE | STIMOLO SCATENANTE | NOME DELLA SINCOPE |
|-----------------------------|-------------------------------|--------------------|
| Meccanocettori GE | Defecazione | “dumping” |
| Meccanocettori genitali | Minzione | |
| Centri corticali limbici | Emozione intensa o dolore | Panico |
| Nervi cranici | Nevralgia del glosso faringeo | Traumi oculari |
| Barocettori cardiopolmonari | Seno carotideo | Sincope tussiva |
| Fibre C cardiache | Sincope ortostatiche | Sindrome da sforzo |
| | Sincopi post-sforzo | Ipovolemia |

9.2 CLINICA

Una sincope è caratterizzata dalla perdita di coscienza, che ne è l'aspetto fondamentale. Ci può essere una sindrome prodromica costituita da astenia, sensazione di mancamento, nausea o vertigini, pallore, sudorazione e sialorrea. Questi ultimi sintomi esprimono un tentativo autonomico di compenso; se la sincope deriva da una caduta del tono del simpatico, ovviamente non compaiono.

Se il soggetto si sdraia al comparire dei prodromi, in certe forme la sincope regredisce limitandosi ai soli sintomi precedenti la perdita di coscienza, e in questo caso si parla di lipotimia.

Nella maggior parte delle sintomi complete si ha la perdita di coscienza con la caduta anche rovinosa, respiro superficiale, cute pallida, ipotonia muscolare. Il recupero avviene **rapidamente**, in 6-8 secondi.

In una minoranza dei casi, circa 1/3, si possono avere due o tre scosse tonico cloniche dopo la caduta (sincope convulsiva) con la possibilità di perdite di urine.

Anche questo quadro non va mai oltre i 10-12 secondi.

Più raramente si sommano altri fenomeni (allucinazioni visive, uditive, fenomeni di vocalizzazione). In questi casi la diagnosi differenziale con epilessia può essere difficile.

Quadro EEG

I fenomeni precedenti la sincope non hanno alcuna modifica del tracciato, mentre la perdita di coscienza è seguita da sequenze di onde lente (3-5 Hz) di voltaggio crescente, sincronizzate in tutto l'encefalo. Se si verifica lo spasmo tonico tutta l'attività elettrica diminuisce di ampiezza.

Il recupero della coscienza coincide con la normalizzazione del tracciato, anche se con qualche secondo di ritardo.

Dal punto di vista neuropatologico, si comprende che la sincope con le sue manifestazioni cloniche è fondamentalmente molto diversa dalla epilessia: nella sincope infatti si ha una disattivazione delle strutture cerebrali progressivamente, in funzione della loro resistenza all'ipossia. Prima la corteccia, che è la meno resistente, e si ha la perdita di coscienza. Poi si ha la disattivazione delle strutture ipotalamiche e mesencefaliche, che provocano la liberazione delle strutture reticolari bulbari che controllano il tono muscolare, più resistenti all'ipossia; questo induce la contrazione tonico-clonica e la scomparsa dell'attività elettrica cerebrale.

Nell'epilessia come già detto, la patogenesi è ben diversa.

Tipologia clinica

A seconda della presentazione clinica si distinguono forme essenziali o sintomatiche: nelle prime la sincope è l'effetto diretto di un fenomeno fisiologico che porta all'ipossia cerebrale, nelle seconde la sincope si verifica in concomitanza con un'altra malattia che ne è indirettamente la causa.

Sincopi essenziali

- **Da ipersensibilità del seno carotideo:** tipici accessi di sincopi alla stimolazione del meccanica del seno carotideo. "Il ragno mangiò la mosca e gli venne l'indigestione, comincio a vomitare prima le alucce, poi gli occhioni sfaccettati. In quattro e quattr'otto vomitò anche l'anima, ma siccome ancora stava male continuò a vomitare sé stesso, finché non ne rimase niente, anzi rimase sé stesso rovesciato". Tale sollecitazione può essere anche minima (radersi, allacciarsi il colletto) o più spesso intensa con movimenti di rotazione ed estensione del capo. Compare in genere dopo i 45 anni, bilateralmente. Diagnosi con controllo poligrafico.
- **Emotive:** emozione intensa e in genere spiacevole (dolore fisico o morale, paura, orrore negli adulti: collera nell'infanzia). In concomitanza con questa sindrome, nei pazienti la compressione dei globi oculari provoca ipotensione spiccata, a dimostrazione di un ipertono vegetativo
- **Ortostatiche:** possono essere primitive o iatrogene (terapia antipertensiva molto frequentemente). Si osservano dopo i 40 anni. Una forma particolare è quella che interviene dopo la minzione notturna, in cui si sommano i componenti dell'ipertono vegetativo durante il riposo e lo stimolo parasimpatico della minzione.
- **Pot traumatiche:** crisi vasovagali tipiche che intervengono nei sei mesi successivi ad un trauma cranico, in assenza di segni obiettivi di lesioni cerebrali.

Sincopi sintomatiche

- **Cardiogene:** più frequenti, secondarie alla Morgagni-Adams-Stokes con blocco AV completo e pacemaker ventricolare a 30 bpm, oppure a episodi di tachicardie ventricolari polimorfe con allungamento del complesso QT.
- **Iperpiretiche:** crisi dell'infanzia durante episodi febbrili. L'aumento della T interna nel bambino può provocare depressione vasale o inibizione cardiaca diretta. Un tale meccanismo può anche essere responsabile delle convulsioni febbrili.

- **Sincope tussiva:** frequente nella seconda metà della vita, con crisi scatenate da accessi di tosse in soggetti anziani sofferenti di flogosi croniche laringee o bronchiali; rientrano anche queste nel meccanismo di stimolazione del seno carotideo.
- **Sindrome da iperventilazione:** comparsa di lipotimia raramente con perdita di coscienza con spasmi muscolari, in genere in giovani donne con crisi di ansia acuta e iperventilazione (ma anche nel corso di un normale orgasmo sessuale): l'iperventilazione e l'alcalosi provocano una vasocostrizione cerebrale riflessa con fenomeni di autoregolazione.

9.3 D IAGNOSI

La diagnosi può essere complessa, soprattutto va posta nei confronti dell'epilessia. Ma anche è importante identificare gli episodi sincopatici dalle crisi psicogene.

L'iter diagnostico comprende:

- **Esami di primo livello:** storia clinica, esame neurologico, EEG, ECG, profilo ematico. Permette già la diagnosi differenziale fra epilessia e sincope, che solo in rari casi è dubbia per la presenza di fenomeni presincopali atipici
- **Esami di secondo livello:** precisazione eziologica della sincope
 - Anamnesi
 - Manovre di attivazione neurovegetativa
 - Studio della funzione ventricolare (angiocardiografia, ECG da sforzo, ecocuore)
- **Esami di terzo livello:** se la situazione non si chiarisce
 - Studio elettrofisiologico della conduzione cardiaca
 - Holter e tilling test

Aspetti clinici degli episodi sincopali, epilettici e psicogeni

| SINTOMO | SIN | EPI | PSI |
|-------------------------------|---------|---------|--------------|
| Relazione con la postura | +++ | - | - |
| Rapporto con emozioni | + | - | +++ |
| Morsicatura della lingua | + | ++ | - |
| Aspetto cute | Pallido | Cianosi | Indifferente |
| Manifestazioni motorie | + | +++ | +++ |
| Traumi secondari alla crisi | + | ++ | - |
| Turbe sfinteriche | + | ++ | - |
| Confusione dopo l'accesso | + | ++ | - |
| Segni neurologici focali | + | + | - |
| Segni cardiovascolari | +++ | + | - |
| Alterazioni EEG intercritiche | - | +++ | - |
| Alterazioni biochimiche | - | +++ | - |

9.4 TERAPIA

Manovre di soccorso: porre il soggetto in clinostatismo con le gambe sollevate ai primi segni: può annullare la sincope alla semplice lipotimia. Si possono somministrare analettici.

E' importante valutare immediatamente la presenza di situazioni patologiche che inducano emergenza e quindi eseguire l'iter diagnostico dell'arresto cardiaco.

Successivamente si esegue la diagnosi ed eventualmente il trattamento della condizione di base: a scopo preventivo, per accertate sindromi iperreflessogene si possono somministrare i beta bloccanti.

CAP 10 DISTURBI DEL SONNO

Il sonno si può definire come uno “stato fisiologico periodicamente necessario”

10.1 STUDIO DEL SONNO

Il sonno si studia con una tecnica particolare detta **polisonnografia**, che consiste nella registrazione contemporanea su uno stesso tracciato di:

- EEG
- ECG
- Elettroculogramma (attività muscolare di entrambi gli occhi distintamente)
- Attività respiratoria e saturazione di O₂
- Pressione arteriosa
- Attività muscolare delle gambe (sindrome dell'arto senza riposo, vedi oltre)
- Videoregistrazione

Attraverso questi studi si è riusciti a capire che il sonno ha una struttura articolata in 4-5 cicli ognuno di una durata di un'ora e mezza circa, e ognuno diviso in 5 sottofasi. Una di queste sottofasi, la fase REM, non è presente nei primi cicli durante una notte. Le sottofasi sono:

- **Addormentamento:** diffusione anteriore del ritmo alfa, e poi sostituzione di attività a frequenze rapide con basso voltaggio
- **Sonno leggero:** fino al 50% del sonno, è caratterizzato da un ritmo di fondo a basso voltaggio, ma sul quale compaiono raffiche di attività assai alta detti “fusi”. In presenza di stimoli acustici questa attività si velocizza parecchio con complessi caratteristici detti “K”
- **Sonno profondo con fusi:** ritmo di fondo lento a 1-3 Hz con fusi
- **Sonno profondo:** ritmo di fondo lento a 1-3 Hz
- **Fase REM:** (rapid eye movement). Questa fase ha una attività di fondo del tutto simile a quella della fase 1 (frequenze rapide e basso voltaggio), ma in aggiunta si presentano movimenti rapidi degli occhi in sequenze di 6-8 scosse, una completa ipotonia muscolare, caduta della pressione arteriosa, erezione del pene e varie modificazioni ormonali.

Durante la fase REM si sogna, e i ricordi rimangono impressi nella memoria soltanto se si viene svegliati (si ricorda in genere solo l'ultimo sogno); i ciechi dalla nascita non muovono gli occhi durante la fase REM e i loro sogni sono privi di immagini visive.

Le 5 fasi si articolano, come detto, in cicli nel corso della notte in maniera piuttosto costante; la prima parte della notte ha una preponderanza di fasi 3 e 4 (nei primi cicli si possono anche non avere fasi REM), la seconda parte di fasi 5. Questa distribuzione varia con l'età e da individuo a individuo, diminuendo dall'infanzia all'età adulta.

La “profondità del sonno”, ossia la destrutturazione della coscienza e l'intensità dello stimolo necessario al risveglio, aumenta dalla fase 1 alla 4; il sonno REM ha una profondità bassa.

10.2 MECCANISMI DEL SONNO

Una volta si pensava che il sonno fosse un fenomeno passivo, ossia che ciclicamente i sistemi attivatori dei centri della veglia venissero meno e smettessero di stimolare la corteccia.

Oggi invece ci si orienta verso un fenomeno attivo, in cui un gruppo di nuclei “ipnogeni” sopprimerebbe l'attività della sostanza reticolare ascendente del mesencefalo, il centro della veglia.

Le vie anatomiche di questa soppressione sono sconosciute, ma funzionano verosimilmente a serotonina. I nuclei che inducono il sonno sono:

- Nuclei caudali del tronco (bulbo-pontini)
- Nuclei intralaminari del talamo
- Regione preottica

I nuclei intralaminari si occupano del sonno non REM, gli altri due del sonno REM.

In realtà il meccanismo non è così semplice, perché ci sono evidenze di una complessa e profonda modulazione che questi nuclei subiscono dalle strutture telencefaliche per controllare l'induzione del sonno.

Il ciclo sonno/veglia nasce da una ciclica predominanza delle afferenze ipnogene (serotonina) sulla sostanza reticolare e delle afferenze attivanti (acetilcolina) sempre sulla sostanza reticolare.

Su questo sistema vigila un nucleo, il nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo, che libera melatonina sintetizzata nella ghiandola pineale. Questa sintesi avviene attraverso una cadenza nictemerale, ossia regolata dalla luce, e la sua attività permette, in un modo non ben chiaro, di regolare il ciclo sonno/veglia con il giorno e la notte.

10.3 PATOLOGIA DEL SONNO

La valutazione di una patologia del sonno segue un preciso iter:

- Anamnesi ipnologica
- EO generale (nicturia, asma, ICC)
- Diario del sonno
- Valutazione della personalità (60% dei casi, con sindrome ansioso-depressiva)
- Polisonnografia con videoregistratore

Le patologie del sonno si dividono in:

- Disturbi da eccesso di sonno (ipersonnie)
- Disturbi nell'inizio o nel mantenimento del sonno (insonnie)
- Disturbi del ciclo sonno veglia
- Disturbi associati al sonno o alle sue fasi (parasonnie)

→ Fra le **ipersonnie** ha importanza la narcolessia. Esistono poi altre forme di ipersonnia idiopatica, periodica (mestruale), da disturbi psichici, da abuso di farmaci o alcool. Altri disturbi del sonno importanti possono provocare ipersonnie: infatti malattie come la OSAS o la sindrome della gamba senza riposo riducono la qualità del sonno.

→ Le **insonnie** per essere tali devono essere accompagnate da un giudizio soggettivo di cattiva qualità del sonno. In Italia si stima una prevalenza del 20%, soprattutto nelle donne e nell'età avanzata. Varia nei meccanismi, e si distinguono forme con aumento del tempo di addormentamento (maggiore di 30 minuti), con risveglio frequente, con risveglio precoce e difficoltà di riaddormentarsi.

Può essere transitoria se dura qualche giorno, non oltre le 3 settimane.

Le cause dell'insonnia sono di vario tipo:

- Astenia, capogiri, cefalea
- Diminuzione della soglia del dolore
- Diminuzione globale dell'efficienza fisica
- Ipertensione, ulcera duodenale, angina
- Turbe dell'attenzione e della memoria
- Disturbi dell'umore e della personalità

Fattori concausali sono le sostanze eccipienti, i fattori emozionali, gli stress emotivi. Uno stress emotivo che abbia impedito il sonno può funzionare da condizionamento negativo nel senso che anche se successivamente il problema scompare, si tende comunque ad avere difficoltà ad addormentarsi perché se ne è sperimentata la difficoltà.

→ I **disturbi del ciclo sonno-veglia** sono anch'essi di varia natura, soprattutto distinguibili in transitori (fuso orario e turni di lavoro), o persistenti (da irregolarità del rito circadiano e del ciclo nictemerale).

Narcolessia

Episodi brevi, ricorrenti e imprevedibili durante la giornata, di sonno improvviso e irresistibile, con perdita del tono muscolare senza perdita di coscienza, cadute e paralisi motorie, con allucinazioni nel passaggio dal sonno alla veglia e viceversa.

Queste manifestazioni si manifestano in varie combinazioni (sonno, cataplegia e allucinazioni oppure sonno e allucinazioni o sonno e cataplegia...)

La sindrome di Gelineau è la sintomatologia completa.

→ La **patogenesi** è varia, conforme primitive dovute ad un disturbo funzionale in assenza di una lesione evidente, e forme secondarie a diverse condizioni.

C'è una predisposizione genetica (dominante a scarsa penetranza), forse con distruzione autoimmune dei neuroni adrenergici del sonno, che provoca una disregolazione dell'equilibrio fra i sistemi deputati alla ciclicità del sonno. Il difetto a livello biochimico è nei neurotrasmettitori adrenergici e serotoninergici.

Le forme secondarie dipendono da encefaliti, tumori infiltrativi del tronco o del III ventricolo, sclerosi multipla, esiti di traumi cranici. In queste forme l'evoluzione è peggiorativa e anche la presentazione è piuttosto diversa.

→ La **sintomatologia** è dominata dalla **narcolessia**: il soggetto per qualche minuto sperimenta un irresistibile bisogno di dormire che lo obbliga a coricarsi anche per 10-15 volte al giorno, in genere nelle ore postprandiali o quando il soggetto fa qualcosa di monotono. Non è però la regola.

L'addormentamento è rapido e cercare di resistere provoca malessere e cefalea: le allucinazioni ipnagogiche sono frequenti.

Il sonno è normale e al risveglio il soggetto è riposato; dura in genere 10-15 minuti (ma anche pochi secondi) e tra un episodio e l'altro non si hanno sintomi

La **cataplegia** con improvvisa perdita di tono muscolare è presente nel 50% dei soggetti, distintamente dagli episodi di narcolessia: spesso la scatenano forti emozioni. Il soggetto cade a terra e il recupero è spontaneo o immediato non appena il paziente viene sollecitato dagli astanti; in alcune crisi possono essere interessati soltanto segmenti del corpo.

La paralisi completa si può avere anche al risveglio o prima di addormentarsi, e a volte perdura per ore: sono episodi molto spaventosi per il paziente che non riesce a muoversi o a chiamare aiuto. Sono a tutti gli effetti manifestazioni di sonno dissociato, in cui si verifica l'ipotonìa completa della fase REM ma non la perdita di coscienza del sonno: un fenomeno simile, ma di un diverso ordine di grandezza, all'ipotonìa che a volte si ha nel risveglio improvviso.

Le narcolessie possono essere distinte in forme "a sonno lento" o "a sonno rapido" sulla base dei tracciati EEG; nell'intervallo fra gli accessi il quadro è del tutto normale.

Il sonno dei narcolettici comincia di solito con un REM, ed ha un andamento disorganizzato, frequenti risvegli, spesso incubi.

→ La **diagnosi** è agevole su base clinica, e si ricorre alle neuroimmagini solo per escludere una causa sintomatica. Se la sintomatologia è incompleta la diagnosi differenziale con altre forme di ipersonnia diurna è fatta con la polisonnografia che documenta l'esordio in fase REM del sonno.

I vari quadri di ipersonnia metabolica, da tossici eccetera sono diagnosticati in maniera analoga.

Anche le crisi catatoniche possono avere problemi di diagnosi differenziale se non associate alla narcolessia, specie per la diagnosi differenziale con l'epilessia e con l'insufficienza del circolo carotideo.

| NARCOLESSIA | IPERSONNIA DIURNA |
|--|--|
| Sonno breve durata | Sonno prolungato (2-3 ore) |
| Inizio improvviso | Inizio graduale |
| Bisogno di dormire incontrollabile | Necessità di sonno intensa ma controllabile |
| Circostanze inusuali | Circostanze normalmente ipnogene |
| Sonnolenza diurna più accentuata la sera | Sonnolenza prevalentemente mattutina |
| Sonno notturno frammentato, esordio in REM | Sonno notturno profondo e protratto, cicli normali |

I disturbi insorgono nell'età giovanile e aumentano di gravità successivamente, fino a restare poi stabili.

→ La **terapia** viene in genere rivolta a combattere l'ipersonnia con farmaci come amfetamina e metamfetamina, fenmetrazina e altri derivati. Nel nostro Paese non sono disponibili e si usano gli antidepressivi triciclici per la cataplessia. E' importante l'adattamento del soggetto.

Sindrome da pneumopatia ostruttiva durante il sonno OSAS

È una condizione patologica caratterizzata da episodi di ostruzione delle vie superiori che si manifestano durante il sonno e si manifestano con **apnee e ipopnee > 5 l'ora** solitamente associate a riduzione della saturazione di ossigeno.

Epidemiologia

La prevalenza nella popolazione di media età (40-60 anni) è del **4-6%** nei maschi e del **2%** nelle femmine. Sono principalmente colpiti soggetti di sesso maschile obesi con anomalie delle vie aeree superiori che ne restringano il calibro.

Eziopatogenesi

La causa dell'apnea ostruttiva è rappresentata dall'**incremento delle resistenze delle vie aeree superiori con restringimento del faringe**.

Il restringimento del faringe può essere dovuto a:

→ **Cause anatomiche**

Un aumento delle resistenze delle vie aeree superiori al flusso si può avere per riduzione del calibro di queste a causa di diverse patologie o variazioni anatomiche:

- Accumulo di tessuto adiposo nel collo (obesità centrale soprattutto nei maschi)
- Alterazione di strutture scheletriche
- Retrognazia (retrazione del mento)
- Micrognazia
- Brachicefalia
- Ipertrofia del mento, del palato molle, dell'ugola o delle tonsille (soprattutto nel bambino)
- Macroglossia
- BPCO

→ **Cause funzionali**

Il faringe non possiede uno scheletro osteocartilagineo di sostegno e la sua pervietà è esclusivamente assicurata dal tono dei muscoli dilatatori.

Una riduzione del tono dei muscoli del faringe, come avviene durante il sonno in particolare REM, determina il collabimento delle sue pareti in corso di ispirazione in cui la contrazione dei muscoli inspiratori determina una depressione intratoracica che si trasmette anche al faringe.

L'obliterazione parziale del lume faringeo determina il russamento mentre l'obliterazione totale determina l'apnea.

Sono importanti nella patogenesi dell'OSAS anche fattori ambientali come il fumo, l'alcol e l'uso di sedativi.

Si può avere associazione con patologie cardiopolmonari, metaboliche o neurologiche ed in particolare malattie endocrine come l'**ipotiroidismo** che si associa ad obesità, mixedema dei tessuti molli delle vie aeree superiori, ipotonia muscolare e ridotta attività dei centri della respirazione.

In particolare nella **neuropatia diabetica** si ha un incremento della frequenza delle apnee soprattutto nella fase REM in cui c'è la massima ipotonia dei muscoli del faringe.

Fisiopatologia

L'episodio di apnea ostruttiva in genere avviene durante la fase di **sonno REM** in cui si ha il massimo di ipotonia dei muscoli dilatatori del faringe.

L'ostruzione delle vie aeree determina una interruzione del flusso respiratorio che in base alla sua durata determina un certo grado di ipossia e ipercapnia.

In seguito allo stimolo ipossico e ipercapnico si verifica una stimolazione alla respirazione con uno sforzo da parte dei muscoli respiratori sempre più intenso che determina la comparsa dell'**arousal** cioè di un alleggerimento del sonno che solo raramente viene avvertito dal paziente come un vero e proprio risveglio in cui si ha un brusco e **forte incremento di attività dei muscoli dilatatori del faringe** e quindi ripresa del flusso aereo.

Inoltre lo sforzo respiratorio determina una riduzione della pressione intratoracica con aumento del ritorno venoso che determina **bradicardia riflessa** con battiti ectopici sopraventricolari che possono indurre l'insorgenza di **aritmie** che possono a loro volta essere responsabili di morte cardiaca improvvisa.

La diminuzione della pressione toracica determina inoltre un incremento della pressione trasmurale aortica con conseguente aumento del postcarico del ventricolo di sinistra che può contribuire all'insufficienza ventricolare sinistra.

D'altra parte l'**ipertensione polmonare** può contribuire all'insorgenza del cuore polmonare cronico e quindi all'insufficienza ventricolare destra.

Clinica

L'OSAS si instaura in genere in soggetti che sono stati a lungo russatori.

Il **russamento** acquista tipicamente un carattere **intermittente**, ossia si osserva un ripetersi ciclico di pause dovute all'apnea seguite da brevi sequenze di atti respiratori più frequenti e con forte russamento.

Inizialmente le apnee compaiono soltanto durante la fase REM e possono essere presenti solo quando viene assunta la posizione supina.

Nei casi più gravi si succedono ininterrottamente per tutto il tempo del sonno, intervallate solo da brevi pause ventilatorie e sono indipendenti dalla posizione assunta.

La presenza dell'arousal determina la **frammentazione del sonno** e la comparsa di **sonnolenza diurna** nei casi più gravi accompagnata anche da deterioramento intellettuale, variazioni della personalità, disturbi comportamentali.

La sonnolenza diurna associata all'obesità configura la **sindrome di Pickwick**.

Nei casi più gravi l'ipoventilazione notturna determina una condizione di **insufficienza respiratoria cronica** con ipossiemia, ipercapnia e ipertensione polmonare persistenti anche durante la veglia, soprattutto se il paziente soffre di altre patologie che determinano ipossiemia come la BPCO (sindrome da overlapping).

Complicanze a breve termine dell'OSAS sono:

- **Incidenti stradali e lavorativi**
- **Aritmie**
- **Convulsioni**
- **Epilessia**

Complicanze a lungo termine:

- **Malattie cerebrovascolari ipertensive** (infarto del miocardio e ictus)
- **Ipertensione polmonare con cuore polmonare cronico**

Maledizione di Ondine

La **sindrome da ipoventilazione alveolare primitiva** o maledizione di Ondine è una malattia caratterizzata da assenza del controllo chimico della respirazione.

I pazienti affetti sono in grado di mantenere una adeguata ventilazione durante la veglia grazie agli stimoli connessi con lo stato di vigilanza ma cessano di ventilare nel sonno specie non REM, quando la ventilazione dipende fondamentalmente dallo stimolo chimico.

La malattia si manifesta sin dai primi giorni di vita con ipoventilazione, cianosi, apnee e convulsioni specialmente durante il sonno non REM.

La mortalità fra i neonati è elevata

Sindrome di Kleine Levin

Sindrome caratterizzata da:

- Episodi della durata di alcuni giorni di sonnolenza continua
- Turbe del comportamento
- Abnorme appetito

Queste associazioni si verificano in soggetti maschi di giovane età dopo un episodio febbrile influenzale. Eziologia oscura.

Il sonno è normale sia EEG che clinicamente, ma ha una durata abnorme che si protrae per giorni consecutivi per gran parte della giornata: i soggetti si svegliano per espletare le funzioni fisiologiche e poi ripiombano nel sonno.

Durante la veglia mangiano tutto quello che capita, senza distinguere fra alimenti appetitosi e disgustosi, e possono essere euforici, aggressivi, o depressi, apatici.

Le turbe associate nella caratteristica triade durano in media una settimana e si presentano ogni 6 mesi; al ritorno alla normalità il paziente non ricorda niente. Terapia: amine simpaticomimetiche (risolutive)

Mioclononotturno (sindrome della gamba senza riposo)

E' una sindrome caratterizzata da ipersonnia diurna per conseguenza diretta della riduzione qualitativa e quantitativa del sonno notturno.

Questo avviene a causa della presenza di movimenti ripetitivi, stereotipati di flesso-estensione degli arti inferiori con mioclonie. Si accompagnano a brevi risvegli, anche 5 per ora.

La sindrome della gamba senza riposo è leggermente diversa, perché i movimenti sono effettuati nel tentativo di ottenere sollievo da parestesie e dolori che possono essere idiopatiche o derivare da neuropatie periferiche.

Entrambe le condizioni migliorano con oppiacei, levodopa o bromocriptina, e si diagnosticano con l'osservazione poligrafica del sonno.

CAP 11 CEFALEE E NEVRAGLIE DEL CRANIO E DELLA FACCIA

Le cefalee sono qualsiasi tipo di dolore di origine non nevralgica del capo e della faccia. Nella maggior parte dei casi sono di origine primitiva e non esprimono nessun tipo di rischio per l'individuo, ma possono anche essere secondarie a malattie di origine neurologica.

La patologia riguarda il 13% della popolazione ed è di gran lunga la sindrome neurologica più importante. Nelle donne è tre volte più diffusa che negli uomini, e l'età di insorgenza è di solito prima dei 50 anni per le forme primarie, al contrario per le secondarie.

La classificazione delle cefalee è del 1999, e dovrebbe essere sostituita nel 2003.

I limiti di questa classificazione sono soprattutto nel fatto che non tiene conto del tipo di paziente ma solo del tipo di sintomatologia, e non permette un inquadramento specifico della cefalea quotidiana, che invece è molto frequente.

- **Cefalee primitive:**
 - **Emicrania**
 - Emicrania senza aura
 - Emicrania con aura
 - Emicrania oftalmoplegica
 - Emicrania retinica
 - Complicazioni dell'emicrania
 - Emicrania NAS
 - **Cefalea tensiva**
 - **Cefalea a grappolo**
 - **Cefalea primitiva NAS**
- **Cefalee secondarie:**
 - **Da traumi cranici**
 - **Da malattie vascolari**
 - **Da malattie intracraniche non vascolari**
 - **Da assunzione o privazione di sostanze**
 - **Da processi infettivi non cefalici**
 - **Da disturbi metabolici**
 - **Malattie di strutture facciali**
 - **Nevralgie craniche e altre cause di dolore neurogeno**

Il dolore nel cranio può arrivare come stimolazione delle strutture sensitive dolorose del viscerocranio e del neurocranio. Queste strutture sono cute, muscoli, articolazioni, tronchi nervosi, vasi, meningi vicino ai vasi, e alcune strutture innervate solo dolorificamente come la cornea o la polpa dentaria.

Le meningi non vicine ai vasi e il parenchima cerebrale non hanno una innervazione dolorifica.

11.1 CEFALEE PRIMITIVE

EMICRANIA

Emicraniasenza aura

L'emicrania interessa metà testa, colpisce il 14% della popolazione. Sebbene vi sia una lieve predisposizione familiare, le forme tipicamente ereditarie sono rare.

Insorge in genere nella pubertà e rappresenta il 30% delle cefalee primitive.

Patogenesi

L'emicrania con aura o senza riconosce come teoria patogenetica una teoria unificante delle precedenti ipotesi vascolari, biochimiche o di inattivazione corticale.

Si pensa che all'origine dell'attacco vi siano una serie di fattori scatenanti (psichici, fisici o emotivi) che in soggetti predisposti danno origine alla seguente cascata di eventi:

- Attivazione dei neuroni corticali e limbici (da parte dei fattori scatenanti)

- Attivazione dei neuroni NOR e SER del locus coeruleus e del rafe
- Liberazione di NOR e SER ai grossi vasi arteriosi cranici
- Processo di vasocostrizione e infiammazione della parete vasale
- Le sostanze infiammatorie provocano una successiva dilatazione dei vasi accompagnata da dolore pulsante.

Clinica

Gli attacchi sono diradati all'inizio ma la frequenza aumenta con gli anni; eventi traumatici (gravi malattie, interventi, gravidanza) tipicamente la fanno cessare, ma al ritorno alla normalità si ha di nuovo la malattia. Spesso con la menopausa si ha un passaggio dall'emicrania alla cefalea tensiva.

Dal punto di vista sintomatologico si distinguono tre fasi in ogni singolo attacco:

- **Prodromica:** da non confondere con l'aura, questa fase inizia alcune ore prima o addirittura giorni, con alterazioni del tono dell'umore, dell'appetito, del ritmo del sonno. Nell'infanzia si hanno anche disturbi GE.
- **Cefalea:** andamento ingravescente, spesso al mattino, in circa 1-2 ore: l'apice dura almeno una giornata, talvolta anche 2-3 giorni. La cefalea è intensa, pulsante o gravativa, le brusche manovre craniche provocano dolore violento, perché modificano la pressione nei vasi stimolando la parete infiammata. Il dolore è localizzato all'inizio ad un emicranio (da cui il nome) e poi si estende a tutta la testa.
- **Risoluzione:** decresce lentamente il dolore. Soprattutto nei giovani il vomito, il sonno o il riposo possono far cessare rapidamente l'attacco.

Negli attacchi gravi si possono avere anche fono e fotofobie, e disturbi vegetativi soprattutto GE, che costringono a letto il soggetto.

Diagnosi

Non esiste alcuna diagnosi strumentale (come in tutte le forme primitive). I criteri diagnostici sono riportati sotto.

- **Almeno 5 attacchi con le seguenti caratteristiche:**
 - Durata compresa fra 4 e 72 ore
 - Presenza di vomito o nausea, oppure presenza di fono e fotofobia
- **La cefalea ha almeno 2 fra le seguenti caratteristiche**
 - Localizzazione unilaterali
 - Qualità pulsante
 - Intensità tale da ridurre l'attività quotidiana
 - Peggioramento provocato dall'attività fisica
- **Assenza o non correlazione con altre forme di cefalea secondaria.**

Ricordare che gli attacchi possono prediligere particolari ore della giornata, giorni della settimana o giorni del mese (nelle donne spesso con il flusso mestruale).

A volte si istaura il così detto "stato emicranico" con cefalea intensa e durata superiore alle 72 ore, che non recede agli analgesici e al sonno. Si ritiene che sia una alternanza di stati di emicrania e cefalea tensiva.

Emicrania con aura

Prevalenza di circa 1% nella popolazione sana; chi la presenta ha attacchi con aura **alternati** ad attacchi senza aura, e questi ultimi sono molto più frequenti.

L'aura si presenta spesso soltanto in un certo periodo della vita, e comunque tende ad avere un andamento stagionale durante l'anno.

La patogenesi è sovrapponibile a quella della emicrania senza aurea.

→ **L'aura** è un insieme di sintomi sia irritativi che deficitari, dovuta alla inattivazione temporena e successiva di aree corticali contigue, che precedono la cefalea. In genere è caratterizzata da un solo tipo di

sintomi, in genere visivi, oppure si verifica una evoluzione nel tempo con interessamento di più canali sensitivi o motori.

L'aura si verifica per l'ipofunzione delle aree corticali e ha tipicamente una marcia da dietro in avanti interessando aree corticali contigue. Di solito non evolve oltre l'area visiva, ma se lo fa compaiono sintomi sensitivi e successivamente motori: se è interessato l'emisfero dominante si hanno anche deficit del linguaggio (afasia espressiva).

Quindi sintomi tipici dell'aura sono:

- **Visivi:** scotoma scintillante centrale che successivamente si ingrandisce prendendo caratteristicamente la forma di un muro merlato. A volte può assumere colorazioni varie (teicopsie). Dopo pochi minuti si ha un deficit visivo solitamente limitato ma che può arrivare all'emianopsia.
- **Sensitivi:** se l'inattivazione prosegue si hanno solitamente parestesie, che rispettano la rappresentazione somatotopica interessando mano, poi viso, e difficilmente tronco o arto inferiore.
- **Motori:** ulteriore progressione con deficit di tipo motorio (spesso astenia dell'arto superiore) o di tutto l'emisoma. Se il lato interessato è quello dominante si può avere anche afasia di tipo espressivo.

La cefalea che segue l'aura è tipicamente meno intensa e di durata minore rispetto alla forma senza aura: di solito l'emisfero in cui si verifica il dolore è lo stesso che ha subito l'aura, quindi quello dal lato opposto rispetto allo sviluppo della sintomatologia.

Sono possibili varie forme cliniche che differiscono dall'andamento tipico:

- **Emicrania con aura prolungata:** l'aura dura più di 60 minuti e meno di 7 giorni, e gli attacchi si verificano spesso in pazienti già sofferenti di emicrania senza aura tipica
- **Emicrania emiplegica familiare:** l'aura comporta emiparesi, spiccata familiarità. La condizione è molto rara
- **Emicrania basilare:** l'aura è caratterizzata da disturbi del campo visivo, acufeni, vertigini, disartria, diplopia e perdita di coscienza. E' probabilmente legata ad un ipertono costrittivo della basilare
- **Aura emicranica senza cefalea:** piuttosto frequentemente l'aura non è seguita dalla cefalea
- **Emicrania con aura ad inizio acuto:** l'aura dura meno di 4 minuti, e segue cefalea di durata fra 4 e 72 ore.

Diagnosi

→ Almeno due attacchi con le seguenti caratteristiche:

- Uno o più sintomi dell'aura completamente reversibili che indicano disfunzione cerebrale corticale
- Almeno uno dei sintomi dell'aura dura più di 4 minuti, o due sintomi in successione temporale
- Nessun sintomo singolarmente dura più di 60 minuti
- La cefalea segue l'aura entro 60 minuti (o la precede)

→ Non vi è evidenza o correlazione con cefalee secondarie

Altre forme di emicrania

- **Emicrania oftalmoplegica:** cefalea di lunga durata (4-7 giorni) con interessamento doloroso dell'occhio e paralisi oculare estrinseca; i disturbi della motilità rimangono a lungo e talora ci sono esiti permanenti
- **Emicrania retinica:** Forma particolare, ad elevata difficoltà diagnostica, in cui si ha una vasocostrizione dell'arteria retinica e quindi disturbi della visione particolari.

Esistono poi alcune forme di complicità dell'emicrania:

- **Stato emicranico:** attacchi con dolore per più di 72 ore, nonostante la terapia. Durano anche 10-15 giorni e sono estremamente invalidanti, ma per fortuna è una condizione rara: spesso il quadro è una alternanza fra episodi di emicrania e di cefalea tensiva, senza soluzione di continuo. L'abuso di analgesici nelle prime fasi dell'emicrania può essere una concausa di questa condizione.
- **Infarto emicranico:** almeno uno dei sintomi dell'aura non regredisce per oltre 7 giorni: tale situazione è documentabile con una alterazione del parenchima rilevabile alla neuroimmagine. E'

una condizione difficile da osservare nell'anziano, ma importante da diagnosticare nel giovane. E' estremamente raro.

Terapia degli episodi acuti di emicrania

Soltanto l'emicrania e la cefalea a grappolo hanno manifestazioni così forti da costringere ad un trattamento acuto: tutte le altre forme di cefalea si curano soltanto in maniera preventiva.

In genere la terapia mira a far cessare prima possibile la sintomatologia, ed è più efficace se iniziata presto.

Si usano caratteristicamente farmaci diversi a seconda dell'intensità dell'attacco.

| | ATTACCO LIEVE O MEDIO | ATTACCO FORTE (impedisce le attività normali) |
|-----------|---|--|
| I scelta | <ul style="list-style-type: none"> • FANS (Aspirina, neoprene, nimesulide, ibuprofene). Si aggiunge a volte un procinetico (metoclopramide) per migliorare l'assorbimento e diminuire nausea o vomito • Fenotiazine: si associano ai FANS invece della metoclopramide se si hanno sintomi di nausea o vomito (frequenti) | <ul style="list-style-type: none"> • Ergotamini: (sumatriptan) effetto molto efficace nell'emicrania e nella cefalea a grappolo per via dell'azione vasocostrittrice. Antagonista dei recettori SER, ADR e DOP. Effetti collaterali sulla costrizione coronarica, anche se il sumatriptan dovrebbe essere selettivo per i recettori SER e quindi risparmiare i vasi periferici. Possono essere dati in forma sublinguale se c'è nausea o vomito. |
| II scelta | | <ul style="list-style-type: none"> • FANS |

In genere l'attacco di emicrania con aura è meno intenso dal punto di vista della cefalea e quindi si preferisce usare i FANS al bisogno invece che gli ergotamici.

Il sumatriptam è il farmaco di prima scelta, controindicato nelle malattie cardiovascolari, coronariche, nell'ipertensione, nella terapia concomitante con altri derivati dell'ergot.

Altri procinetici da usare oltre alla metoclopramide sono il domperidone.

La terapia dell'attacco acuto può cambiare se sono presenti alcune malattie concomitanti:

| MALATTIA | INDICATO | CONTROINDICATO |
|---------------------------------------|----------|----------------|
| Gastrite o ulcera | Triptam | FANS |
| Ipertensione Cardiopatía ischemica | FANS | Triptam |
| Asma, allergia | | FANS |

La terapia dello **stato di emicrania** viene fatta con:

- Desametasone 12-20 mg EV
- Meperidina 75-100 mg per via perenterale (si usano comunque sempre di meno)

Terapia preventiva

Ci sono rari casi di emicranie che si scatenano in risposta a cibi, farmaci o bevande, nel qual caso basta evitarli.

La terapia profilattica viene fatta soltanto in quei soggetti che hanno almeno 2-3 attacchi al mese, in quanto ci si basa sul fatto che i farmaci da usare nell'attacco acuto sono più tossici.

Si possono usare quattro classi di farmaci:

- **Antagonisti serotoninergici**: metisergide (2-6 mg/die) e pizotifene (1,5 mg/die) sono antagonisti SER non molto selettivi: hanno importanti effetti collaterali come fibrosi polmonare e mediastinica, nausea, vertigine e sonnolenza, oltre all'aumento di peso. Per impedire la fibrosi (effetto più grave) si usano cicli di non oltre 6 mesi. Oggi si usano di meno che in passato.
- **Beta bloccanti**: propranololo (40-120 mg/die). Inibiscono probabilmente la fase di vasodilatazione dolorosa. Si devono evitare le controindicazioni generali dei beta bloccanti (cardiopatía, asma, ICC).
- **Calcio antagonisti**: flunarizina (5-10 mg/die), verapamil (240-320 mg/die), nimodipina (60-120 mg/die). Inibiscono la fase iniziale di vasocostrizione che provoca poi l'infiammazione arteriosa. Sono tanto più efficaci quanto importante è l'evidenza di fenomeni vascolari (cefalea pulsante,

turgore e dolorabilità dell'arteria temporale). La nimodipina ha i minori effetti collaterali, che sono comunque un peggioramento della depressione, sonnolenza, aumento ponderale, parkinsonismo

- **Altri farmaci:** numerosi principi attivi sono efficaci nell'emicrania per motivi sconosciuti, e si usano come presidi di seconda scelta. Sono questi gli antidepressivi triciclici (sicuramente per effetto antiSER), gli IMAO, gli ergotaminici, gli antagonisti adrenergici, alcuni antiepilettici

Si usa primariamente la flunarizina perché condivide 4 diversi meccanismi d'azione:

- Ca⁺⁺ antagonista
- Antidopaminergico
- Antistaminergico
- Anti SER

CEFALEA TENSIVA

Detta anche cefalea da contrazione muscolare, è la forma più comune di cefalea. Può essere fisiologicamente legata a stress o stanchezza, e diventa malattia soltanto quando si presenta in forma così intensa da interferire con la vita quotidiana.

Il dolore è moderato, gravativo o costrittivo ma **mai pulsante** (tipico dell'emicrania); recede con il riposo e non disturba il sonno. Non esistono fenomeni precedenti o di accompagnamento.

Patogenesi

E' legata ad una tensione muscolare (ipertono) dei muscoli nucali e pericranici, oppure da uno psichico.

Questo può essere di varia natura, da modeste sintomi di ansia e depressione, a difficoltà nel lavoro o nello studio.

Spesso la tensione e lo stress a livello endogeno si manifestano come una tensione a livello muscolare, e quindi i due fenomeni vanno insieme.

Per mezzo di facilitazioni dei circuiti centrali del dolore, dopo un certo numero di attacchi si ha una cronicizzazione della patologia.

Clinica

Inizia spesso nell'adolescenza, in concomitanza con le prime difficoltà di adattamento, e la prevalenza ha un apice attorno a 35-50 anni.

A differenza dell'emicrania non è influenzata dal ciclo mestruale e non migliora durante la gravidanza.

A seconda delle caratteristiche temporali si distingue una forma episodica e una forma cronica.

Diagnosi

Ovviamente clinica.

Nella cefalea tensiva si ha frequentemente associazione con:

- Alterazioni oro-mandibolari evidenziabili alla masticazione e all'esame della chiusura dentaria
- Tensioni psicologiche e ambientali
- Depressioni
- Cefalea psicogena o "di conversione". Viene riferita solo al vertice, con dolore urente esacerbato dal contatto
- Cefalea da sforzo muscolare
- Cefalea da abuso di analgesici antiemicranici

Criteri clinici per la diagnosi sono

| FORMA EPISODICA | FORMA CRONICA |
|--|--|
| Almeno 10 episodi che interessano meno di 180 giorni all'anno e che soddisfino i seguenti criteri: <ul style="list-style-type: none"> • Durata da 30 minuti a 7 giorni • Assenza di nausea e vomito • Assenza di fono o fotofobia | Almeno 10 episodi per un totale superiore a 180 giorni all'anno, che soddisfino i seguenti criteri: <ul style="list-style-type: none"> • Assenza di vomito • Massimo un sintomo fra nausea, fono e fotofobia |
| Almeno due delle seguenti caratteristiche del dolore: <ul style="list-style-type: none"> • Gravativo o costrittivo, ma non pulsante • Lieve o moderato che non impedisce le | Almeno due delle seguenti caratteristiche del dolore: <ul style="list-style-type: none"> • Gravativo o costrittivo, ma non pulsante • Lieve o moderato che non impedisce le |

| | |
|---|--|
| normali attività <ul style="list-style-type: none"> • Bilaterale • Non si aggrava con gli sforzi fisici | normali attività <ul style="list-style-type: none"> • Bilaterale Non si aggrava con gli sforzi fisici |
| Assenza o non rilevanza di altre forme di cefalea secondaria | Assenza o non rilevanza di altre forme di cefalea secondaria |

Terapia

Poiché i fattori psicologici hanno un ruolo fondamentale, presenta delle difficoltà rispetto alle altre forme, Non esistono farmaci specifici, anche se i pazienti fanno un largo abuso dei normali farmaci antiemcranici. Si può fare una monoterapia a basso dosaggio con gli antidepressivi triciclici, piccole dosi di benzodiazepine, fenotiazine.

CEFALEA A GRAPPOLO

Forma di cefalea primaria molto severa caratterizzata dalla presenza di attacchi di emicrania che in un periodo limitato, solitamente 1-2 mesi, raggiungono un elevato numero. Ogni gruppo di attacchi viene definito “grappolo”.

Epidemiologia

La prevalenza varia a seconda degli studi al 13-45/1000 nei maschi e da 9 a 15/1000 nella femmina. Incidenza attorno a 9,8/10⁵/anno.

Il rapporto maschi/femmine è diminuito negli ultimi 30 anni, per via forse di un cambiamento nello stile di vita della donna.

Patogenesi

Teoria dell’infiammazione del seno carotideo

Si ritiene che si tratti di un processo patologico cronico a carico del seno cavernoso che vada ad irritare le fibre simpatiche postgangliari che passano in quel seno: il risultato è la dilatazione della carotide stessa, e dei vasi arteriosi e venosi innervati da tali fibre.

La malattia ha quindi un meccanismo di rinforzo (l’irritazione del seno cavernoso provoca vasodilatazione della stessa carotide interna) che giustifica il carattere di progressività e di aggravamento degli attacchi.

L’attacco si risolve perché la congestione dei tessuti attorno al seno cavernoso, che si verifica per l’infiammazione, provocherebbe a sua volta la compressione della carotide e la regressione dell’attacco.

In ogni caso diversi studi hanno riportato una storia familiare positiva per la malattia, e la letteratura suggerisce un ruolo di un gene autosomico dominante.

Teoria della disfunzione dei centri ipotalamici per il controllo del ritmo circadiano

Nella cefalea a grappolo esiste un tipico andamento degli attacchi, ad ore fissate e durante il sonno, influenzato in maniera stagionale. Alcune evidenze sono:

- Si possono rimandare gli attacchi rimanendo alzati
- Gli attacchi sono più frequenti durante il riposo
- In Italia sono più frequenti il pomeriggio rispetto ad altri paesi
- Ciclicità stagionale (primavera e autunno max)
- Incidenza inversamente proporzionale al numero di ore di luce

Inoltre:

→ Si è notato anche che il picco notturno della melatonina (viene prodotta al buio) è minore rispetto ai soggetti normali; il motivo è probabilmente una ridotta disponibilità di serotonina per la sintesi della melatonina

→ Il picco mattutino di cortisolo è ritardato nella fase attiva, e anche nella remissione. Lo stesso ritardo si trova nell’ACTH

→ La prolattina viene secreta meno nei pazienti malati sia nel periodo attivo che in remissione

→ Anche testosterone ed LH FSH presentano delle anomalie.

Tutte queste alterazioni dimostrano un coinvolgimento dei centri ipotalamici che regolano i ritmi circadiani

Teoria unificante

L'ipotalamo è l'area primariamente interessata e regola il "timer" delle crisi, mentre il seno cavernoso è responsabile della sintomatologia dolorosa (attivazione del sistema trigemino-vascolare) e autonoma (coinvolgimento del SNA simpatico)

Clinica

Il dolore della malattia è estremamente intenso, spesso riferito come il dolore più forte che si è mai provato nella vita. Le strutture attorno al seno cavernoso responsabili del dolore sono:

- Carotide interna
- Dura madre
- Branche oftalmiche e mascellare del trigemino
- Pareti venose
- Pareti della carotide interna
- Plesso simpatico carotideo (innerva il ganglio sensitivo di Gasser)

Il soggetto appare irrequieto, e preferisce restare in piedi e passeggiare anziché stendersi (caratteristico). E' caratteristicamente un dolore unilaterale, che inizia all'occhio e spesso si diffonde attorno all'orbita. Successivamente sono interessate le regioni mascellari e temporali.

La frequenza dei grappoli è di solito 1-2 volte l'anno nelle medesime stagioni; i singoli attacchi dei grappoli si presentano da 8 volte al giorno fino a 1 ogni 2 giorni, con durata in media di 30 minuti. Ogni soggetto tende ad avere orari fissi di presentazione, specie di notte o dopo pranzo.

Il dolore termina bruscamente.

Fenomeni vegetativi di ipofunzione del simpatico dal lato interessato sono:

- Miosi
- Ptosi ed edema palpebrale
- Vasodilatazione cutanea
- Lacrimazione
- Ostruzione della narice per edema
- Copiosa rinorrea al termine dell'attacco

Nel 10% dei casi parte di questi sintomi residuano per tutto il grappolo nel periodo fra un attacco e l'altro.

Diagnosi

| TIPO | CARATTERISTICHE |
|-----------------|---|
| Criteri di base | Almeno 5 attacchi con: <ul style="list-style-type: none">• Frequenza compresa fra un attacco ogni 2 giorni e 8/die• Dolore di:<ul style="list-style-type: none">○ Intensità severa○ Unilaterale○ In sede orbitaria, sopraorbitaria e temporale○ Che dura 15-180 minuti senza trattamento Almeno uno dei seguenti segni: <ul style="list-style-type: none">• Iniezione congiuntivale• Lacrimazione• Ostruzione nasale o rinorrea• Sudore faciale• Miosi• Ptosi o edema palpebrale |
| CAG episodica | → Soddisfa tutti i criteri di base → Almeno due grappoli che durano 7 giorni-1 anno senza terapia, con remissione di almeno 14 giorni |

| | |
|-------------------------------------|--|
| CAG cronica | →Soddisfa tutti i criteri di base → assenza di fasi di remissione per un anno o remissioni inferiori a 14 giorni |
| CAG inizialmente cronica | →Soddisfa tutti i criteri di base → assenza di periodi di remissione per un anno o remissione inferiori a 14 giorni fin dall'inizio della terapia |
| CAG cronica ad evoluzione episodica | →Soddisfa tutti i criteri di base → iniziale periodo di remissione maggiore di 14 giorni, seguito da almeno un anno senza remissione o con remissioni inferiori a 14 giorni |
| CAG a periodicità non determinata | →Soddisfa tutti i criteri di base → Insorta troppo di recente per poterla includere negli altri gruppi (diagnosi provvisoria) |

Ricordare che in molti casi le crisi vengono scatenate dall'assunzione di sostanze alcoliche o di vasodilatatori

Terapia

Principi generali

Informazione del paziente, con incoraggiamento ad evitare quelle condizioni che possono scatenare l'attacco. Valutare la necessità di una terapia profilattica oltre a quella sintomatica in base alla frequenza delle crisi, le caratteristiche, l'età e la tossicità dei farmaci.

La patologia è benigna, in un terzo dei pazienti si ha remissione completa, in un terzo netto miglioramento dei sintomi.

Fattori scatenanti possono essere alcool, fumo, riposo pomeridiano, ipoglicemia, collera, stress, luce abbagliante, viaggi aerei molto lunghi, alterazioni del ritmo sonno/veglia, eccessiva altitudine, vasodilatatori.

Fase acuta

Assieme all'emigrania, è l'unica cefalea che necessita di un trattamento specifico per la fase acuta.

Ci sono diversi presidi.

→ **Ossigeno terapia**

Somministrando ossigeno ad un flusso di 7-10 l/min per 15 min si ottiene remissione del dolore nel 70% dei pazienti, specie se al picco della crisi dolorosa. E' privo di effetti collaterali e può essere ripetuto durante la giornata: a volte dopo 30-120 minuti si ha una recidiva. E' utile per anziani e persone con controindicazioni ai farmaci, ma può essere difficile portarsi dietro l'ossigeno.

Ancora meglio in camera iperbarica, ma è un trattamento costoso da limitarsi a quegli attacchi resistenti ad altri approcci terapeutici.

→ **Lidocaina**

Via intranasale al 4%, 4 erogazioni da 1 cc. Miglioramento lieve nel 54% degli attacchi, senza remissione completa. Privo di effetti collaterali e semplice.

→ **Triptani**

Antagonisti 5HT_{1B/1D} piuttosto selettivi. Ce ne sono 2:

- **Sumatriptan:** 6 ml sottocute, miglioramento del dolore entro 15 minuti nel 74% dei pazienti. E' efficace anche dopo diversi mesi di uso, ed è controindicato nei pazienti con ischemia cardiaca o ipertensione. Il costo è però elevato
- **Zolmitriptan:** 5-10 mg per os, efficace nelle forme episodiche entro 30 minuti, meno nelle forme croniche.

→ **Ergotaminici**

Trattamento di scelta fino a qualche anno fa, ha un assorbimento orale imprevedibile e breve emivita. L'azione dura però anche 24 ore e c'è pericolo di accumulo: inibiscono i recettori neuronali della serotonina a livello delle fibre trigemino-vascolari.

Nelle forme episodiche con crisi ad intervalli regolari viene somministrata 1-2 ore prima della crisi, o prima di andare a letto. Questa terapia è un mix fra la terapia della forma acuta e della forma cronica, quando la frequenza di crisi è bassa e prevedibile.

→ Altre terapia (seconda scelta)

- **Capsaicina:** sostanza contenuta nel peperoncino, viene usata con ripetute applicazioni nella mucosa nasale omolaterale al dolore per 7-10 giorni. Previene il 65% degli attacchi ma perde di efficacia con il tempo.
- **Cocaina:** buona efficacia per spray giornalieri sul ganglio sfenopalatino. Da però dipendenza.
- **Luce intensa:** allo studio una terapia per modificare il ritmo sonno/veglia

Profilassi

L'obiettivo è ridurre la durata dei grappoli e la frequenza degli attacchi. Il trattamento preventivo si inizia quando:

- Gli attacchi sono frequenti, severi e con durata breve per un trattamento sintomatico
- Il trattamento sintomatico interrompe gli attacchi ma non riduce la lunghezza del grappolo
- Il grappolo dura diversi mesi
- C'è pericolo di abuso farmacologico con il trattamento sintomatico

La terapia profilattica deve essere iniziata immediatamente dopo l'inizio del grappolo, e continuata almeno 2 settimane dopo che il paziente non ha più attacchi. La sospensione è graduale, e va iniziata di nuovo al successivo grappolo.

Se durante la profilassi c'è un attacco acuto, trattarlo normalmente con i suoi farmaci.

- **Verapamil:** 360 mg/die in 3 frazioni. Forse il più efficace e rapido. Effettuare ECG per controllo dei disturbi della conduzione
- **Litio:** 900 mg/die in tre frazioni. Valutare la funzionalità renale e tiroidea. Poliuria, tremore, vomito, diarrea, sonnolenza. E' efficace a basse dosi
- **Prednisone:** 50-60 mg/die. Impiegato in casi di resistenza ad altri farmaci, non usare per lunghi periodi
- **Desametasone:** EV in paziente ospedalizzato resistente a tutti gli altri trattamenti
- **Metisergide:** occasionalmente, con 3-5 mg/die.
- **Clonidina:** ancora di dimostrare efficacia
- **Valproato di sodio:** 200-1000 mg/die in 2 frazioni. Allo studio

Terapia chirurgica

Circa il 10% dei pazienti con cefalea a grappolo non risponde ai farmaci. Un possibile approccio chirurgico deve essere valutato.

- Denervazione temporanea trigeminale con lidocaina nel ganglio di Gasser
- Rizotomia con radiofrequenza
- Rizotomia con glicerolo
- Rizotomia trigeminale aperta
- Sezione del nervo superficiale petroso
- Sezione del nervo intermediario
- Lesioni a livello del bulbo (tratto cefalico del dolore)

11.2 CEFALEE SECONDARIE

Queste cefalee si differenziano dalle altre per il fatto di avere una associazione certa e definita di tipo causa effetto con una patologia neurologica definita. Si studiano dunque classificandole in base alla loro causa scatenante.

Trauma cranico

Tutti, anche quelli lievi, possono dare luogo ad una sindrome algica o aggravarne una preesistente, sia con meccanismi fisici che psicologici.

Molti disturbi dell'attenzione e della memoria, del sonno e dell'umore possono accompagnare la cefalea da trauma cranico, e sono una reazione all'evento stressante incorso.

Disturbi vascolari

La classificazione considera 9 tipi di disturbi vascolari:

- **Ischemia cerebrale acuta:** la trombosi dei grossi vasi arteriosi, sebbene rara, è la causa di ischemia cerebrale che più si associa a cefalea. Questo perché la cefalea si origina tramite l'effetto della serotonina liberata dalle piastrine aggregate: la serotonina poi agisce esattamente come nell'emicrania.
- **Emorragia cerebrale:** circa nel 25-70% dei casi, proporzionale alle dimensioni dell'emorragia
- **Ematoma subdurale:** molto frequente una cefalea omolaterale; è un sintomo precoce e importante e si verifica per stiramento meccanico dei vasi e delle meningi
- **Emorragia subaracnoidea:** la cefalea è costante, violenta e può essere l'unico sintomo. A volte però è molto lieve.
- **Malformazioni vascolari:** aneurismi o altro possono comprimere strutture algogene e dare segno di sé precocemente.
- **Arteriti:** l'arterite temporale, che colpisce i tronchi medio-grandi dell'encefalo, ha nella sua sintomatologia una dolorabilità molto spiccata dei segmenti arteriosi interessati, e si associa caratteristicamente ad aumento della VES.
- **Dolore delle arterie carotidiche:** varie patologie possono provocare dissezione di questi vasi, e il quadro è una cefalea intensa e improvvisa accompagnata da dolore al collo e alla spalla, unilaterale. Alla palpazione la carotide è intensamente dolente alla palpazione.
- **Trombosi venosa:** la trombosi dei seni durali presenta in modo costante aumento della PIC. Quindi compare cefalea sia per l'infiammazione del seno venoso che per l'ipertensione endocranica. L'ostruzione del seno cavernoso e della corrispondente vena oftalmica provoca la *sindrome di Tolosa-Hunt*, con dolore retrorbitario e paralisi dei nervi oculomotori.
- **Iipertensione arteriosa:** in genere la cefalea non si manifesta per valori di pressione inferiori a 120 mmHg di diastolica. Si ha in genere nelle primissime ore la mattina, e tende a migliorare dopo che il soggetto si alza e assume la posizione ortostatica.

Altre patologie intracraniche

Altre patologie di natura non vascolare che danno cefalea sono:

- **Iipertensione liquorale:** spostamenti e trazione di strutture algogene sono alla base della cefalea in questa condizione. Come nell'ipertensione, la cefalea aumenta in clinostatismo, ma varia anche con la posizione del paziente. Spesso c'è vomito centrale (senza nausea e conati), nei casi gravi a getto. Per causare cefalea il liquor deve avere almeno 200 mmH₂O.
- **Iipotensione liquorale:** il meccanismo è lo stesso dell'ipertensione. Strutture sensibili al dolore vengono spostate e fanno male.
- **Infezione intracranica:** si produce una infiammazione che stimola i nocicettori, e si ha dolore per l'aumento della PIC.
- **Sarcoidosi:** piccola percentuale di casi con coinvolgimento encefalico. Si ha cefalea ingravescente e in fase avanzata deficit neurologici focali. La causa è la presenza dei granulomi che comprimono strutture sensibili al dolore.
- **Cefalea associata ad introduzione intratecale di sostanze varie:** Le sostanze introdotte possono provocare vasodilatazione diretta o produrre infiammazione. La cefalea è sempre accompagnata da segni di irritazione meningea.
- **Neoplasie:** possono provocare dolore per compressione diretta o perché, ostruendo il deflusso del liquor, aumentano la PIC.

Uso o privazione di sostanze

Una sostanza è causa certa di cefalea quando, entro certi limiti di tempo, provoca dolore almeno nel 50% dei casi.

I meccanismi responsabili non sono noti: è molto difficile stabilire quali sostanze provocano dolore, ma alcune di esse sono state identificate:

- Moltissimi farmaci
- Nitriti e nitrati (carni conservante)
- Glutammato sodico (esaltatore di sapidità)
- Feniletilamina (conservante nel cacao e nel fino rosso)

- CO

Alcool e sostanze stupefacenti si accompagnano a cefalea in genere per la sindrome da astinenza, più raramente dopo l'assunzione acuta

Malattie metaboliche

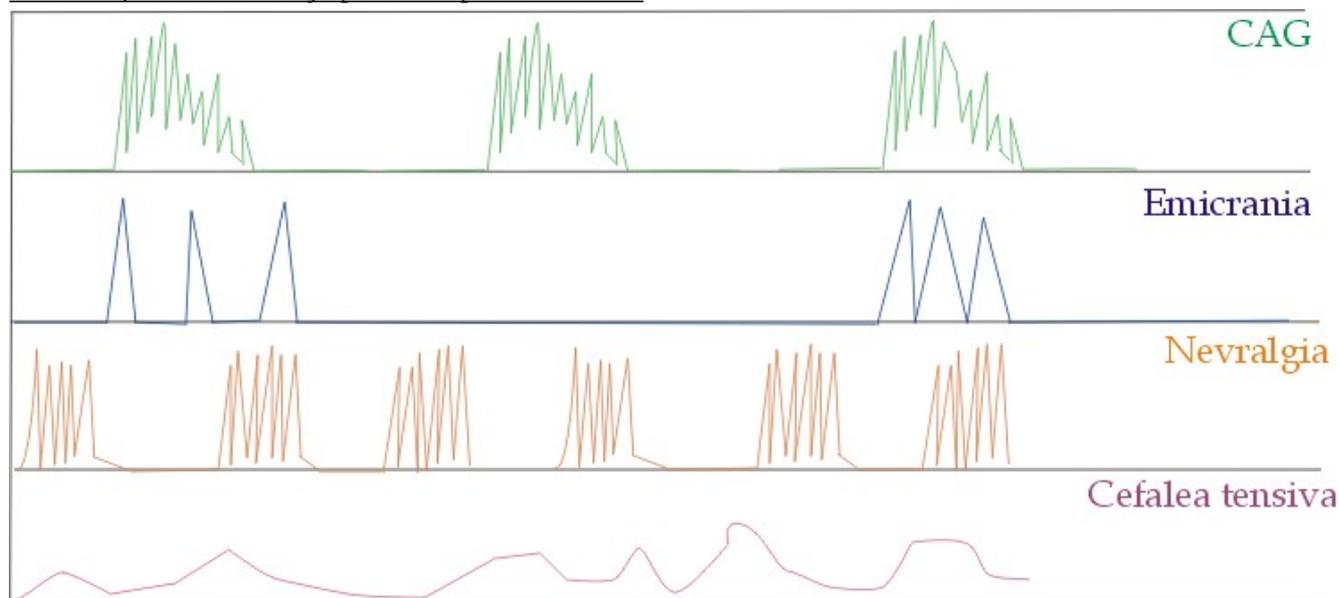
Generalmente il dolore è in relazione a:

- Stato febbrile
- Processi infettivi vari
- Produzione di vasodilatatori
- Modificazioni della PCO₂ e della PO₂

Malattie del cranio e delle strutture facciali

- **Patologie cervicali:** dolore causato da tensione muscolare o ossea che si scarica sui tronchi nervosi sensitivi
- **Malattie oculari:** il glaucoma provoca intense cefalee orbitarie, i difetti di vista modesto dolore in sede frontale.
- **Malattie dell'orecchio medio:** i processi infettivi purulenti danno dolore per compressione diretta dei tronchi nervosi trigeminali ed intermediario. Il naso e i seni paranasali infiammati possono dare cefalea (sinusiti acute)
- **Dolore dentario:** cefalea localizzata
- **Disturbi dell'ATM:** importante causa di cefalea diffusa a tutto il capo. Dovuto a posture anomale dei muscoli della masticazione

Emicrania, cefalee a nevralgie, pattern temporali a confronto



11.3 NEVRALGIE

Le nevralgie sono sindromi algiche del capo causate da alterazioni della trasmissione del dolore specialmente a livello del SNP, o anche di quello centrale. Per questo si verifica una **percezione dolorifica in assenza di stimoli dolorosi**. Non è quindi una nevralgia un dolore dovuto all'infiammazione delle radici tronculari di un nervo sensitivo, perché in questo caso non c'è una disfunzione della trasmissione del dolore, ma un "giusto" coinvolgimento infiammatorio del nervo normalmente funzionante.

Nevralgia trigeminale idiopatica

E' la più comune fra le nevralgie, con circa 1 caso su 10000 per i maschi e 2 per le femmine. Si manifesta prevalentemente fra i 50 e i 60 anni, senza una familiarità.

La distribuzione del dolore durante l'attacco rispetta esattamente il territorio del nervo, e difficilmente si ha estensione alle strutture vicine: in genere è colpita una sola branca, più spesso la II. L'incidenza è a destra circa 3 volte più che a sinistra.

Dolore di tipo parossistico, con scariche di breve durata (secondi) che però si ripetono ad elevata frequenza per alcuni minuti e quindi dare l'impressione di un dolore continuo. Gli attacchi sono frequenti la mattina dopo il risveglio, rari nel sonno.

Il pattern temporale, all'inizio, prevede una serie di attacchi quasi ininterrotta per alcune settimane, poi una lunga remissione. Successivamente si hanno attacchi brevi e frequenti, distribuiti uniformemente nella vita del paziente.

Caratteristica esclusiva delle nevralgie dei nervi cranici è la presenza di zone “interruttore” (trigger per gli anglofili) **che scatenano l'attacco se stimolate.** Queste appartengono alle mucose o alla cute innervate dalla branca interessata, e le più frequenti sono:

- Labbro superiore
- Ala del naso
- Mucosa gengivale

Gli stimoli più efficaci nell'attivare le crisi sono la stimolazione moderata superficiale tattile, mentre quella dolorifica non ha effetto. Lavarsi il viso, fare la barba, scatena la crisi; anche ridere o masticare può essere un problema: alcuni pazienti smettono di mangiare o di parlare.

Altra cosa caratteristica è che questi “interruttori”, dopo ogni crisi, non provocano altri attacchi per un certo periodo di tempo, anche se stimolati.

La diagnosi è clinica con pochi dati essenziali:

- Dolore unilaterale limitato al territorio trigeminale
- Presenza del fenomeno “interruttore”
- Funzione motoria e sensitiva del trigemino normale (diagnosi di nevralgia idiopatica)

Con i potenziali evocati si è visto che in questi pazienti esiste una modesta alterazione della conduzione delle fibre sensitive trigeminali a livello dell'ingresso nel ponte. Una modesta quota di queste patologie è sostenuta da vasi anomali che comprimono l'ingresso della radice nel ponte, e si evidenziano con le neuroimmagini. A questo punto però non si ha più una nevralgia idiopatica.

Nevralgia trigeminale secondaria

Colpisce in genere i soggetti giovani (a differenza di quella idiopatica), spesso interessando la prima branca, e spesso è bilaterale. Le cause più comuni sono quelle neoplastiche (tumori dell'angolo ponto-cerebellare), malformazioni artero venose, sclerosi multipla. Altra causa piuttosto comune è l'herpes zoster oculare (forma estremamente dolorosa: esistono casi in letteratura di pazienti morti per trauma cranico procuratosi sbattendo la testa per alleviare il dolore).

Inoltre la forma secondaria può differire dalla forma idiopatica per:

- Assenza di trigger
- Insorgenza in ore notturne
- Possibile alterazione della sensibilità

Nevralgia glossofaringea

Prevalenza inferiore a quella trigeminale, con rapporto 1:100. Il dolore è localizzato nei territori di questo nervo, si irradia alla base della lingua, regione tonsillare, angolo della mandibola e interno dell'orecchio.

Ha caratteristiche analoghe a quello della nevralgia trigeminale, con la sola eccezione dell'intensità (meno violenta).

Le manovre “interruttore” sono la tosse, la deglutizione, a volte l'articolazione della parola: esistono forme con dolore molto modesto che si manifestano con una semplice sensazione di corpo estraneo in bocca.

Terapia delle nevralgie

Farmacologica

Alcuni farmaci antiepilettici agiscono stabilizzando la membrana della fibra periferica e inibendo la sinapsi:

- **Carbamazepina:** 600-1200 mg/die. Farmaco di elezione, spesso effetti collaterali importanti. Con il passare del tempo si deve aumentare la dose e alla fine non ha più effetto

- **Gabapentin:** 900-1800 mg/die. Anche qui bisogna partire da dosaggi più bassi per poi salire progressivamente
- **Difenilidantoina:** 300-600 mg/die. Ha il vantaggio di avere dosaggi bassi di partenza.
- **Baclofen:** 10-80 mg/die. Effetto antispastico con meccanismo simile agli antiepilettici, può essere dato in associazione ai farmaci precedenti

In genere ogni 2-3 mesi si prova a ridurre i dosaggi, per verificare se sia iniziato un periodo di remissione spontanea della malattia: è importante perché così si prolunga il periodo d'effetto dei farmaci.

Chirurgica

Circa il 30% dei pazienti dopo un tot di tempo diventa insensibile ai farmaci. In essi si ha una indicazione a diversi tipi di interventi di neurolesione sintomatica.

- **Alcolizzazione delle branche del trigemino:** l'infusione di alcool etilico o altre sostanze neurolitiche lungo le branche del trigemino è il metodo più semplice, ma è stato abbandonato per via dell'efficacia limitata nel tempo. Viene fatta solo se le zone interruttore che attivano le crisi sono davvero molto piccole.
- **Alcolizzazione trigeminale:** vecchia tecnica che consiste nel raggiungere il ganglio di Gasser con un ago e iniettarvi alcool etilico. Si ha però una grave anestesia dell'emifaccia.
- **Neurolisi retrogasseriana (rizotomia):** se ne hanno due forme, la termo-rizotomia e la glicerolizzazione. La prima si basa sul riscaldamento a radiofrequenza di un ago a contatto con la radice delle fibre "prima" del ganglio che provengono dalle aree interruttore. E' una tecnica molto accurata che permette alta remissione: l'identificazione delle fibre da distruggere viene fatta con i potenziali evocati. La glicerolizzazione consiste nell'introduzione di glicerolo nella cisterna del ganglio, ma è molto dannosa.

CAP 12 EREDOATASSIE

Le eredoatassie sono un gruppo ereditario di malattie in cui il carattere dominante è l'atassia. Sono malattie ancora poco note, con eziologia discussa e la familiarità non è chiarita.

Se ne distinguono classicamente 3 gruppi, che tratteremo uno per uno, più un gruppetto di paraplegie ereditarie che sono già state trattate con le patologie del motoneurone.

12.1 ATASSIE CEREBELLARI CONGENITE

Sottogruppo di atassie congenite nel 50% dei casi, in cui il sintomo è presente fin dalla nascita ed è associato a ritardo mentale e più raramente a spasticità

Eredità aut rec, conduce a morte precoce o si stabilizza consentendo di vivere anche fino a 40 anni.

Esistono diversi tipi di questo gruppo:

- Atassia congenita associata a ritardo mentale e spasticità
- Atassia congenita associata unicamente a ritardo mentale
- Atassia congenita con ritardo mentale, iperpernea episodica e alterazione dei movimenti oculari (s. di Joubert)
- Atassia congenita con ritardo mentale e anidria parziale (sindrome di Gillespie)
- Sindrome con disequilibrio
- Atassia recessiva X-linked con ritardo mentale e spasticità (sindrome di Paine)

12.2 ATASSIE ASSOCIATE A DIFETTI METABOLICI

Sono forme secondarie ad un difetto noto. In quasi tutte le forme si ha un difetto non isolato ma associato ad altri sintomi neurologici ed alterazione di altri organi. La maggior parte di queste malattie esordisce nell'infanzia, ma ci sono eccezioni; alcune fanno parte a tutti gli effetti di malattie neurologiche metaboliche e li verranno trattate.

Ci sono forme intermittenti, forme progressive, e forme con deficit della riparazione del DNA

Intermittenti

Iperammoniemie

Deficit del ciclo dell'urea, x-linked o autosomiche recessive. In genere i maschi decedono nella prima infanzia, le femmine sono portatrici con un deficit neurologico variabile.

Spesso il deficit neurologico è subclinico nell'infanzia, e si hanno deficit mentali di grado vario: l'atassia compare in relazione a carichi proteici introdotti con la dieta, e quindi si parla di forme intermittenti.

L'attacco acuto si tratta con dialisi e con idratazione, la terapia cronica è semplicemente la dieta ipoproteica, integrata con aminoacidi essenziali, e con benzoato e fenilacetato

Aminoacidurie

Tutte le malattie ereditarie del metabolismo degli aminoacidi, con stress, labilità emotiva, disturbi confusionali e allucinatori e episodi di atassia.

Deficit di piruvico-deidrogenasi

Malattia eterogenea perché si manifesta per il deficit di uno dei molteplici enzimi che compongono il complesso piruvico-deidrogenasi.

In difetti lievi si ha una modesta sindrome cerebellare con episodi acuti di atassia e di coreoatetosi durante malattie febbrili. La malattia non è progressiva.

Progressive

Sono anche queste malattie ereditarie varie, con difetti enzimatici eterogenei, ma che hanno in comune la presenza di una atassia progressivamente peggiorativa. Questo sintomo può essere isolato, ma in genere sono presenti altri deficit neurologici. Le più importanti sono:

- **Abetalipoproteinemia:** si ha degenerazione dei cordoni posteriori, dei fasci spinocerebellari e perdita di fibre mieliniche dai nervi periferici; tutto per un alterato trasporto di lipidi dall'intestino. L'accrescimento è normale perché il malassorbimento è lieve e selettivo per i lipidi, e i sintomi neurologici esordiscono attorno ai venti anni con atassia progressiva della marcia e riduzione della sensibilità. Spesso sono presenti sintomi di retinite pigmentosa. Gli esami delle lipoproteine sono diagnostici: dosi endovena di vitamina A ed E sono terapeutici.

- **Deficit isolato di vitamina E:** casi autosomici recessivi di deficit di assorbimento selettivo per la vitamina E, i sintomi sono quelli della atassia di Friedreich (vedi oltre) e si tratta con la vitamina E.

Associate a deficit di riparazione del DNA

Gruppo di malattie associate a instabilità genetica che hanno come caratteristiche principali l'aumentata incidenza di tumori e l'immunodeficienza, oltre a sintomi peculiari fra i quali in alcune forme compare l'atassia.

Le forme con più evidenti deficit neurologici sono:

- **Atassia telangectasia:** aut rec con deficit del cromosoma 11, molto importante. Sono presenti atassie e discinesie progressive ad esordio infantili; telangectasie oculari; ricorrenti infezioni broncopulmonari; elevata incidenza di neoplasie linfatiche. L'atassia esordisce molto precocemente non appena il bambino impara a camminare, e in seguito peggiora; entro la prima decade il soggetto non riesce a camminare, e decede entro i 20 anni; non esiste terapia risolutiva
- **Xeroderma pigmentoso:** aut rec con deficit eterogeneo. Fotosensibilità e forte incidenza di neoplasie. La malattia presenta segni neurologici che compaiono solo in certe forme e possono essere di tipo atassico o deficit cognitivi.
- **Sindrome di Cockayne:** rara aut rec. I sintomi esordiscono a 2-3 anni di vita con ritardo di crescita, dello sviluppo psicomotorio, della fotosensibilità cutanea. Compare poi atassia e scoordinamento motorio con ipostenia piramidale degli arti. Ci sono anche deficit del SNP, dei riflessi profondi, della velocità di conduzione, retinopatia e sordità.

12.3A TASSIE PROGRESSIVE AD Eziologia ignota

Sono il gruppo più importante e numeroso di patologie, e si dividono in forme ad esordio precoce e tardivo

Forme ad esordio precoce

Atassia di Friedreich

Autosomica recessiva, forma familiare che rappresenta da sola il 50% dei casi di eredoatassia. Ha una prevalenza di 1-2/10⁵, quindi si tratta comunque di una malattia rara.

Il gene interessato è sul cromosoma 9 e codifica per una proteina transmembrana dei neuroni attualmente a funzione ignota. Dal punto di vista neuropatologico si ha una degenerazione evidente soprattutto nel midollo spinale, e qui nei cordoni posteriori.

Le radici dorsali presentano anche atrofia, come i fasci spinocerebellari. Sono invece risparmiati i fasci piramidali.

C'è ovviamente gliosi reattiva, ma questo non impedisce la perdita di funzione, e una diminuzione volumetrica del midollo.

Fenomeni degenerativi meno marcati si hanno praticamente in tutto l'encefalo, e anche nelle fibre muscolari del miocardio.

Dal punto di vista clinico l'esordio è fra 8 e 15 anni (rari casi sopra a 25 anni) con atassia della marcia (sintomo tipico) e statica. Derivano da una complessa associazione di deficit cerebellare e deficit sensitivo. Il risultato è che il soggetto non riesce più a mantenersi in piedi senza sostegno, per oscillazioni in tutte le direzioni aggravate dalla chiusura degli occhi.

La marcia avviene con i quattro arti abdotti, e le gambe spesso vengono slanciate in avanti e fatte ricadere pesantemente al suolo.

C'è anche assenza di riflessi profondi (prima nelle gambe e poi nelle braccia) e quindi Babinsky positivo.

Associazione con diabete mellito, disfunzioni sfinteriche e demenza.

Il decorso della malattia è lentamente progressivo, e usualmente il malato perde la capacità di camminare entro 15 anni dall'esordio: la cardiopatia o la grave cifoscoliosi possono anticipare l'età del decesso rispetto alla popolazione normale.

Criteri diagnostici:

- Trasmissione AR
- Età di esordio inferiore a 25 anni
- Atassia progressiva degli arti inferiori e della marcia

- Riflessi profondi assenti
- Babinsky positivo
- Velocità di conduzione motoria inalterata (>40 m/s negli arti superiori)
- PDA sensitivi ridotti o assenti

In molti soggetti si associano anche disartria e dolori agli arti, disturbi della discriminazione tattile. Sono abitualmente indenni la sensibilità termica e dolorifica. Più raramente c'è nistagmo e atrofia ottica. In un terzo dei soggetti esistono sintomi cardiaci.

Esami complementari sono:

- Liquor: sempre normale
- Velocità di conduzione motoria: sempre maggiore di 40 m/s
- PDA sensitivi: ridotti o assenti
- Potenziali evocati visivi e uditivi: possono essere alterati

La diagnosi differenziale va posta con la sclerosi multipla, ed è facile sulla base delle alterazioni liquorali e della RM cerebrale, che sono assenti nell'atassia.

Una terapia efficace non esiste; in casi selezionati rimedi chirurgici per le complicazioni derivate dalle deformità del piede e della colonna.

Atassia con riflessi osteotendinei conservati

Forma ad esordio precoce autosomica recessiva. E' una forma geneticamente eterogenea, poco meno frequente dell'atassia di Friedrich e simile a questa. Si distingue clinicamente per:

- Riflessi profondi normali
- Assenza di diabete mellito e cardiopatia
- Minor frequenza e gravità di deformità scheletriche
- Migliore prognosi

Atassia con ipogonadismo

Rara forma autosomica recessiva caratterizzata da:

- Degenerazione del cervelletto e dell'oliva
- Degenerazione dei tratti cortico-spinali e spino-cerebellari
- Ipogonadismo ipogonadotropo presente dalla pubertà

Si manifesta alla pubertà con l'ipogonadismo, e successivamente vi sono segni di atassia della marcia, scoordinazione degli arti, disartria, nistagmo, tremore e ritardo mentale.

I riflessi profondi sono normali.

Atassia con mioclono

Altra forma ad esordio precoce autosomica recessiva. Esistono varie forme di queste atassie che si associano variamente con crisi epilettiche di tipo grande male, demenza.

Tuttavia in tutte le forme (eterogenee e poco caratterizzabili) esiste un mioclono importante che domina la sintomatologia. I sintomi di atassia insorgono in genere più avanti negli anni.

Forme ad esordiotardivo

In genere queste forme sono ad eredità autosomica dominante (il che è logico: una malattia del genere, se ad esordio precoce, impedisce la riproduzione e quindi difficilmente saranno forme dominanti quando esordiscono presto).

Atassia cerebellare AD 1

Tipo più comune. E' una forma ad eziologia complessa, con più loci interessati ma comunque sempre a trasmissione autosomica dominante.

Dal punto di vista della neuropatologia esiste una atrofia olivo-ponto-cerebellare, e perdita di cellule di Purkinje e dei granuli.

Esordisce in media nella terza e quarta decade, con atassia della marcia, incoordinazione degli arti e disartria. Nel 50% dei casi con il passare del tempo si associa una paralisi oculare sopranucleare, e demenza.

Inoltre possono essere presenti:

- Deficit motorio piramidale degli arti inferiori con ipertono, clono del piede e Babinski
- Riduzione della sensibilità vibratoria e propriocettiva
- Paralisi bulbare
- Atrofia ottica (ma non da mai deficit del visus gravi)
- Segni extrapiramidali
- Ipotrofia muscolare distale

Si può diagnosticare bene con TC e RM che indicano atrofia cerebellare, del tronco e del cervello. Ci sono anche alterazione dei potenziali motori e sensitivi.

Criteri di diagnosi differenziale con l'atassia di Friedrich sono:

- Età di esordio tardiva
- Trasmisione autosomica dominante
- Atrofia documentabile alle neuroimmagini
- Oftalmoplegia
- Segni piramidali

La prognosi è molto variabile con casi tardivi e benigni accanto a casi precoce e progressivi. Con il passare delle generazioni c'è il fenomeno dell'anticipazione. Non esiste una terapia efficace.

Atassia cerebellare AD 2

Forma geneticamente distinta dalla precedente ma che in pratica è la stessa cosa (quanto è utile la genetica!).

Le differenze con la forma 1 sono:

- Retinopatia pigmentosa con deficit del visus grave che precede l'atassia
- Segni extrapiramidali
- Maggiore gravità nelle trasmissioni paterne

Atassia cerebellare AD 3

Forma diversa dalle altre due, con esordio tardivo (oltre i 50 anni) e senza la presenza di altri sintomi in aggiunta all'atassia. Come nelle altre forme c'è atrofia cerebellare e olivare. L'evoluzione è lenta e spesso gli arti superiori non vengono interessati dalla patologia. TC e RM dimostrano atrofia cerebellare e del tronco dell'encefalo. La diagnosi differenziale deve escludere l'atrofia cerebellare paraneoplastica, da alcool cronico e da ipotiroidismo.

CAP 13 MALATTIE TOSSICHE, CARENZIALI E DA AGENTI FISICI

13.1 INTOSSICAZIONI

Metalli pesanti

- **Alluminio:** encefalopatia nei nefropatici sottoposti a dialisi, scarsamente tossico nei soggetti sani. Provoca una degenerazione neuronale simile alla malattia di Alzheimer, con demenza e disturbi mioclonici.
- **Piombo:** provoca, soprattutto nel bambino, una serie di **neuropatie periferiche** in genere negli arti superiori e nella mano, e più raramente l'**encefalite saturnina** con presenza di disturbi focali, manifestazioni epilettiche e ipertensione endocranica.
- **Arsenico:** malattia professionale da pesticidi, che provoca encefalite e neuropatia periferica come il piombo, ma con la caratteristica di estendersi a tutti e quattro gli arti.
- **Mercurio:** Lavorazioni industriali. Provoca una encefalite con segni cerebellari, Parkinsoniani, coreoatetosi, e restringimento del campo visivo
- **Tallio:** pesticidi, cosmetici, lenti. Provoca neuropatia mista associata a compromissione dei nervi cranici, più raramente una encefalopatia con compromissione dello stato di coscienza.
- **Manganese:** professionale. Sindrome psicorganica con allucinazioni, poi sintomi di Parkinson e simili al morbo di Wilson

Derivati organici

→ **Idrocarburi alifatici.**

Solventi per colle, intossicazione acuta per inalazione. **Polineuropatia da esano**, caratteristica e importante. Il quadro è quello di una neuropatia periferica sensitivo-motoria che colpisce gli arti inferiori e meno quelli superiori. **Sempre bilaterale e simmetrica.** Nelle forme gravi sono presenti dei prodromi (anoressia, nausea, dimagrimento, epigastralgia, cefalea e vertigini.)

L'esordio è bilaterale e simmetrico, si inizia con diminuzione della forza specie agli arti inferiori, parestesie, mialgie e crampi. Nella fase iniziale i segni clinici di neuropatia sono assenti o molto ridotti. Tende a salire dalla base degli arti, interessando prima i segmenti distali.

Nella **fase di stato** si distinguono due forme cliniche: una polineuropatia lieve e una grave.

Forma lieve

| Sintomi | Segni | EMG | Decorso |
|---|--|--|--|
| → Debolezza a gambe e braccia → Facile stancabilità → Dolori e crampi muscolari | → Riflessi normali → Tono e trofismo muscolare normale (nessun segno clinico di neuropatia) | → Minime alterazioni nervose → Velocità di conduzione motoria normale → Modica degenerazione assonale che non interessa la mielina | Cronico senza evoluzione paralitica (non è interessata la mielina) |

L'evoluzione è lenta: a 3-6 mesi dall'esordio si ha ripresa della funzione neuromuscolare in senso inverso a quello dell'esordio, che si completa in 12-24 mesi; la ripresa è in genere molto buona. La sintomatologia può anche rimanere costante per anni senza passare alla forma grave anche se il paziente prosegue il lavoro.

Forma grave

| Sintomi | Segni | EMG | Decorso |
|--|--|--|---|
| → Progressiva perdita della forza degli arti fino alla paralisi → Parestesie → Mialgie → Crampi | → Paresi o paralisi flaccida → Ipo/atrofia muscolare → Ipo/areflessia → Riduzione modesta della sensibilità a calza | → Fortemente positivo → ↓ V di conduzione motoria → Intensa degenerazione assonale e anche mielinica | Peggiora costantemente a volte fino alla tetraplegia nonostante l'allontanamento del lavoro |

Nella forma grave è possibile anche un interessamento del facciale, e anche se raramente una neurite ottica. Anche qui la regola è il recupero dopo l'allontanamento dal lavoro, sebbene più lento e meno efficace. E' difficile che il nervo rigeneri del tutto, specialmente se è interessata la giunzione neuromuscolare, ma si può riprendere a camminare e lavorare.

→ **Composti alogenati**

Sono caratteristiche le intossicazioni da:

- Cloruro di metile: turbe intellettive e del visus
- Triclorometilene: neuropatia del trigemino, dell'ottico, dei cordoni posteriori e dei fasci spinocerebellare
- Esaclorofene: convulsioni
- Bromuro di metile: encefalopatia e altri sintomi

Organofosforici

Gli effetti sono principalmente sul SN periferico e centrale, perché i composti sono molto liposolubili e quindi le sinapsi maggiormente interessate sono proprio quelle del SN.

Alcuni esteri fosforici necessitano di attivazione metabolica prima di poter provocare un effetto nocivo, e quindi sono capaci di attivare le sinapsi colinergiche della cute o delle vie aeree dove entrano in contatto, prima di dare effetti sistemici.

Altri, necessitando di una attivazione endogena, provocano soltanto effetti sistemici:

- **Effetti locali:**
 - **Cute:** sudorazione localizzata
 - **Occhio:** miosi e ↓ della capacità di accomodamento
 - **Mucosa delle vie aeree:** costrizione respiratoria, iperemia, rinorrea
 - **GE:** vomito, diarrea, dolori addominali.

- **Effetti sistemici**

| ORGANO BERSAGLIO | EFFETTI | SINAPSI COINVOLTE |
|--------------------------------|---|--|
| Polmoni | Tosse, oppressione toracica, broncocostrizione, edema iper secrezione. | Sinapsi muscariniche del SNA parasimaptico |
| Gastroenterico | Nausea, vomito, diarrea, crampi, tenesmo, incontinenza | |
| Sudoripare | Aumento della sudorazione, salivazione, lacrimazione | |
| Occhio | Miosi e difficoltà di accomodamento | |
| Cuore | Bradycardia e ipotensione, fino all'arresto | |
| Genitourinario | Incontinenza urinaria | |
| Reazione midollare del surrene | Pallore, tachicardia, ipotensione, iperglicemia | Sinapsi nicotiniche della placca motrice neuromuscolare e delle sinapsi pregangliari del SNA |
| Muscolo | Astenia, esauribilità muscolare, tremori, crampi, fascicolazioni fino alla paralisi da esaurimento dei muscoli respiratori | |
| SNC | Cefalea, ansia, instabilità emotiva, nevrosi, insonnia, inbuvi, dislalia, astenioa, atassia, tremori covulsioni, coma | Sinapsi colinergiche del SNC |

Gli effetti muscarinici si manifestano per primi, in genere entro 30 minuti dall'esposizione, gli altri seguono in poche ore, gli effetti centrali per ultimi. In genere l'exitus avviene per la paralisi dei muscoli respiratori.

Cronicamente si può avere una neuropatia periferica a carattere tardivo nei soggetti esposti ad alcuni particolari organofosforici, da degenerazione assonale simile a quella da esano, in genere dopo 1-2 settimane.

Entro 15 giorni, nel muscolo, può comparire anche una sindrome miastenica da lesioni muscolari dovute agli spasmi della fase acuta o da danneggiamento della placca neuromotrice.

Ossidodicarbonio

Intossicazione acuta

Dovuta alla sofferenza ipossica dei vari organi, proporzionale alla concentrazione di carbossi Hb e quindi alla concentrazione di CO nell'aria, al tempo di esposizione, all'età e alle condizioni del soggetto.

I sintomi principali sono a carico del SNC, e c'è una corrispondenza abbastanza netta (anche se non sempre) fra la % COHb e la sintomatologia.

Ci sono però anche altri sintomi a carico di organi e apparati, sebbene siano le condizioni cerebrali a provocare l'exitus: ma se il paziente sopravvive ci sono complicanze neurologiche tardive, a distanza di diverse settimane:

- Stato vegetativo
- Acinesia
- Mutismo, agnosia
- Parkinsonismo
- Deficit visivo
- Alterazioni dell'umore, della personalità e della memoria

| % COH _B | SNC | CUORE | RESPIRATORIO | CUTE |
|--------------------|--|---|--|---------------------------------|
| 5-10 | Cefalea pulsante Difficoltà di concentrazione Astenia Malessere | | | |
| 10-20 | Nausea e vomito Diarrea e dolori (precoci nei bambini) | | | |
| 20-30 | Agitazione psicomotoria Vertigini Disturbi vista e udito | Tachicardia | Dispnea e senso di costrizione toracica | |
| 30-40 | Svenimenti Lipotimia | Cardiopalmi Crisi anginose | Dispnea ingraviscende | |
| 40-50 | Ebbrezza e disorientamento temporo-spaziale Convulsioni e a volte coma Trombosi o emorragie Sincope | Aritmie ES, FA, FV Dolore anginoso Talora infarto | Respiro periodico di Cheyne-Stokes Edema polmonare Polmonite ab ingestis | Colorito rosso ciliegia |
| 50-70 | Convulsioni Coma | Grave ipotensione | Edema polmonare | Chiazze eritematose e vescicole |
| >70 | Morte per ipossia cerebrale | | | |

Talora sono presenti segni di lesione renale, e di sofferenza epatica. La paralisi respiratoria da compromissione del bulbo cerebrale è la causa più frequente di morte, ma possono anche esserci numerose altre complicanze.

Sono maggiormente a rischio:

- Feti (intossicazione materna)
- Anziani
- Bambini
- Pazienti con BPCO, cardiopatie, anemia.

L'intossicazione acutissima è una sindrome che porta in brevissimo tempo alla paralisi respiratoria, coma e morte, per concentrazione di CO nell'aria molto elevata.

Il pericolo dell'intossicazione da CO è però la sua lentezza e i sintomi subdoli che spesso pongono problemi di diagnosi differenziale con patologie semplici e di scarsa pericolosità. Il paziente dopo aver sperimentato i

segni di malessere generale, nausea e cefale in genere tende al sopore e si addormenta, specie se da solo, convinto di avere una forma influenzale o una lieve indisposizione, per non risvegliarsi mai più.

La diagnosi differenziale viene fatta:

- Cefalea vasomotoria
- Intossicazione alimentare
- Cardiopatia ischemica
- Vasculopatia cerebrale
- Ipoglicemia
- Disordini psichiatrici

Ancora più importante è la diagnosi differenziale con la **sindrome influenzale**. Rispetto a questa, l'intossicazione da CO:

- E' comune in inverno
- E' comune nelle cattive condizioni meteorologiche anche perché in alcune case fumarie che escono sul lato della casa se c'è vento i fumi ritornano nell'ambiente
- Frequenti episodi ricorrenti nella stessa abitazione
- Colpite più persone e animali contemporaneamente
- Miglioramento spontaneo se il soggetto esce all'aperto

Tossine batteriche

Tetano

Tossina risale lungo le vie nervose periferiche con interessamento degli **interneuroni inibitori del midollo spinale**. Il risultato è la contrazione contemporanea di e spasmodica di agonisti e antagonisti. Si distingue:

- Tetano localizzato: effetti limitati al sito di inoculo della tossina, con spasmi di breve durata e in genere guarigione spontanea
- Tetano generalizzato: effetti estesi a tutto il corpo. Inizia con ipertono e spasmi dei muscoli masticatori (trisma) che si estendono poi a tutti i muscoli. Richiede la ventilazione assistita per il rischio di apnea (paralisi respiratoria) e soffocamento (spasmo laringeo).
- Tetano cefalico: forma da localizzazione dell'infezione vicino al capo, con spasmo dei muscoli faciali e dell'oculomotore. Esordio rapido, in genere transita nella forma generalizzata.

La rapidità di insorgenza è direttamente proporzionale alla gravità del quadro. Siero antitossina (IgG umane) precocemente, oppure richiamo vaccinazione ed eventualmente assistenza respiratoria. Si possono usare barbiturici o tubocurarina.

Difterite

Tossina con trofismo per la mielina, oltre alle complicanze della infiammazione pseudomembranosa e della cardiomiopatia provoca una sintomatologia da demielinizzazione dei nervi cranici, con abolizione dell'accomodazione, sintomi da paralisi del V e del VII, X, IX. Può interessare anche gli altri nervi periferici con pericolosa paralisi respiratoria.

Botulismo

Tossina con trofismo per la giunzione neuromuscolare, che blocca la neurotrasmissione sia nelle fibre nicotiniche che in quelle muscariniche.

Dopo 18-36 ore dall'ingestione di cibo contaminato compaiono stipsi (paralisi intestinale), diplopia (paralisi oculomotorie), e in seguito disturbi della fonazione, masticazione. Dopo 2-4 giorni si ha tetraparesi e grave rischio della paralisi respiratoria. La prognosi è buona se il paziente viene tempestivamente assistito dal punto di vista respiratorio, anche se ci vogliono mesi di terapia di rianimazione, e per anni possono rimanere sequele minori (stipsi, xerostomia...)

Intossicazioni "ambientali"

Piante, funghi e animalletti cattivelli

- **Ergot:** episodi convulsivi preceduti da mioclonie e spasmi muscolari
- **Amanita falloide:** manifestazioni neurologiche dovute ad insufficienza epatica

- **Zecche:** possono inoculare tossine che provocano paralisi flaccide, parestesie, e compromissione della muscolatura respiratoria. Se si rimuove la zecca si torna alla norma entro una settimana

Colpo di calore

Temperatura maggiore di 40°C, cute calda e secca, disturbi della coscienza, miosi pupillare. Nei soggetti che sopravvivono alle sequele neurologiche e renali, e alla CID, si possono avere atassia cerebellare, iporeflexia, ipotonia muscolare.

Mal di montagna

Proporzionale all'altitudine raggiunta:

- 3000 m (60 mmHg): riduzione della memoria recente, concentrazione e aumento della FC e ventilazione polmonare
- 3750 m (51 mmHg): dispnea, ridotta concentrazione, cefalea, nausea, riduzione della acuità visiva
- 4500 m (45 mmHg): riduzione delle capacità uditive, del campo visivo, irritabilità. Attività fisica può portare alla perdita di coscienza
- 5500 m (40 mmHg): riduzione dell'intelletto. I soggetti non acclimatati, anche a riposo, perdono coscienza dopo poche ore
- 6500 m (30 mmHg): dopo esposizione lunga tutti i soggetti non acclimatati perdono coscienza.

Tutti questi sintomi possono manifestarsi molto di meno o non manifestarsi affatto nei soggetti allenati e che procedono ad una sufficiente acclimatazione (alpinisti che raggiungono gli 8000 metri senza bombole).

Malattia dei cassoni

→ **Intossicazione da ossigeno:** l'ossigeno puro ad alte pressioni (maggiori di 25 atm, quindi profondità molto grandi) produce vasocostrizioni cerebrali ed inibizione dei centri cardiorespiratori. Le manifestazioni cliniche più drammatiche si hanno a carico del SNC con la comparsa di convulsioni, ansietà, vertigini e scosse muscolari.

L'esposizione lunga e reiterata provoca danni anatomici polmonari fino all'edema interstiziale e l'enfisema

→ **Manifestazioni acute (malattia dei cassoni):** la forma acuta è legata alla risalita rapida dalle grandi profondità, con liberazione dell'azoto disciolto che ritorna alla forma gassosa. Nella forma fulminante si ha perdita coscienza, collasso e morte in pochi minuti per massiva embolia gassosa. La forma paralitica invece presenta emiplegie, paresi e monoplegie a seconda delle localizzazioni dell'embolo, o lesioni midollari (mielite dei palombari).

Possono essere colpite, nelle forme acute meno gravi, le articolazioni, dove si accumula anche azoto, con dolori articolari acuti in genere di spalla e ginocchio. Vertigini, obnubilamento del sensorio e altri sintomi sistemici si accompagnano a volte.

→ **Manifestazioni croniche:** la forma più comune è l'**osteoartrite cronica dei cassonisti**, dovuto a soggetti che lavorano in atmosfera iperbarica per diversi anni. Il cassone funziona a camera iperbarica: l'aria al suo interno ha la stessa pressione di quella dell'acqua a quella profondità, e così anche se non è a tenuta stagna l'acqua non vi entra ed è possibile lavorare sul fondo marino senza scafandri. Questo sistema viene usato anche in determinate piattaforme sottomarine per uso scientifico e industriale. La manifestazione ossea è proporzionale al numero di compressioni subito dal soggetto, e si manifesta con necrosi asettica progressiva e successiva osteosclerosi, che rimane asintomatica finché non interessa i capi articolari. La patogenesi è il traumatismo continuo da accumulo di azoto e successiva decompressione. Colpisce spesso la spalla e l'anca.

Alcoolismo

L'alcool svolge un ruolo permeabilizzante sulla membrana cellulare del neurone permettendo l'ingresso di ioni Cl⁻ e bloccando l'ingresso di Ca⁺⁺. Soprattutto l'effetto sul cloro sembra influenzare i recettori per i barbiturici e spiegare l'effetto sedativo dell'alcool.

Inoltre inibisce i recettori NMDA.

Si distingue una intossicazione acuta occasionale, l'alcoolismo acuto e l'alcoolismo cronico

Intossicazione acuta

Effetti diversi a seconda della concentrazione plasmatica (mg %):

- 30 mg: leggera euforia
- 50mg: lieve incoordinazione
- 100 mg: netta atassia
- 200 mg: compromissione funzioni intellettive superiori, con confusione mentale
- 300 mg: torpore
- 400 mg: coma e decesso

La tolleranza progressiva all'alcool permette di non avere effetti anche a concentrazioni elevate.

Alcolismo acuto

- **Amnesia alcolica:** durante gravi intossicazioni acute si ha compromissione della memoria a breve termine per alcune ore. Incerta patogenesi, molto probabilmente legata alla compromissione degli NMDA
- **Coma:** alcoolemia superiore a 400 mg %, con effetto del tutto sovrapponibile agli anestetici ma con maggior inibizione della respirazione.

Alcolismo cronico

- **Encefalopatia di Wernicke:** rarefazione neuronale e gliosi reattiva diffusa, con compromissione della coscienza, atrofia del verme, deficit dell'accomodazione e della motilità oculare. L'esordio in genere è atassia, seguito da confusione mentale. L'encefalopatia deriva dal deficit di tiamina da malnutrizione o da alterazione dell'assorbimento
- **Sindrome di Korsakoff:** grave compromissione della memoria di fissazione, della memoria a lungo termine e confabulazione. Lesioni dei nuclei dorsali del talamo e dell'ippocampo
- **Demenza alcolica:** demenza da atrofia corticale e sottocorticale, rilevabile alla TC.
- **Sindrome di Marchiafava Bignami:** demenza, allucinazioni, apatia o agitazione.
- **Degenerazione cerebellare alcolica:** sintomi di atassia

Possono inoltre essere presenti:

- Miopatie periferiche
- Neuropatie periferiche
- Sindrome da astinenza
- Tremore
- Delirium tremens

Quest'ultima grave manifestazione è caratterizzata da un grave stato confusionale con tremore, allucinazioni (zoopsie), ipereattività simpatica con midriasi e intensa sudorazione, con perdita idrica importante che nel 5-15% dei casi porta a morte per shock ipovolemico. La correzione idrica e la sedazione con diazepam sono le terapie di urgenza. Si aggiunge anche una correzione di eventuale ipoglicemia e deficit di B1.

Intossicazioni da farmaci

Sorvolando sul fatto che praticamente tutti i farmaci possono dare miopatie, rabdomiolisi, neuropatie periferiche ed encefalopatie che non ho assolutamente voglia di ricopiare dal libro (Fazio, pg 1022), vi sono alcune manifestazioni importanti.

Sindromi extrapiramidali

Fra queste sono comprese anche le discinesie da trattamento con levodopa che abbiamo discusso con il Parkinson

I **neurolettici** sono responsabili di diversi quadri:

- Discinesie acute con movimenti forzati della bocca (trisma), lingua (protrusione) e degli occhi, ma anche degli arti e del tronco. Risoluzione con la cessazione della somministrazione
- Discinesie tardive della bocca e della faccia, o anche di tutti i distretti con un drammatico quadro che interessa anche i muscoli respiratori. Non risultano reversibili con la sospensione della somministrazione
- Sindrome maligna da neurolettici: elevata ipertermia con deficit piramidali ed extrapiramidali notevoli. Evolve spesso verso il decesso.

- Ipertensione endocranica idiopatica

Sindromi da farmaci psicoattivi

- **Oppiacei:** nell'avvelenamento acuto si ha coma e deficit respiratorio, con miosi, bradicardia ed ipotermia. Successivamente si ha midriasi, cianosi e blocco cardiorespiratorio fino al decesso. Antidoto naloxone 0,4 mg ogni 5-10 minuti)
- **Barbiturici:** intossicazione provoca coma, con grave depressione respiratoria e cardiaca. Si può avere atassia e rallentamento psicomotorio per l'intossicazione cronica. Per brusca soppressione dei farmaci si può avere crisi convulsive tipo grande male
- **Litio:** nella rara intossicazione acuta può dare tremore, allucinazione, mioclonie. Sopra a 3,5 mEq/l provoca convulsioni e coma
- **Benzodiazepine:** enorme divario fra dose terapeutica e tossica. Difficilmente se non a scopo suicida si osservano intossicazioni acute con coma e depressione respiratoria.
- **Allucinogeni:** tutti gli allucinogeni hanno alterazioni dell'ideazione, allucinazioni visive, turbe affettive. L'unica differenza è la durata e il fatto che in alcuni casi l'LSD può dare crisi convulsivi

13.2M MALATTIE CARENZIALI

Sono condizioni rare e legate per lo più a quadri di malassorbimento o di inattivazione plasmatica delle vitamine implicate.

Carenza di Vitamina B12 - Sclerosi combinata subacuta del midollo (tabe dorsale)

Quadro di degenerazione dei cordoni posteriori e laterale del midollo spinale, con deficit della sensibilità propriocettiva degli arti inferiori e segni di lesione piramidale.

La malattia si associa anche ad anemia normocromica macrocitica, poiché è indispensabile per la sintesi di acido tetraidrofolico, cofattore nella sintesi del DNA⁴.

Si ha degenerazione delle guaine mieliniche localizzata prevalentemente al torace e nei cordoni posteriori e laterali. Si possono avere fenomeni analoghi anche nelle porzioni distali dei nervi sensitivi periferici.

Il deficit di B12 oggi non è quasi mai legato alla carenza nutrizionale, ma o al malassorbimento, o alla gastrite autoimmune (carenza del fattore intrinseco di Castle con assorbimento della vitamina).

Questo deficit danneggia i neuroni probabilmente in due modi:

- **Diminuzione della sintesi di acidi grassi**
- **Riduzione di THF per la sintesi di metionina**

Clinicamente si hanno inizialmente parestesie ai quattro arti, o raramente emianopsia. Successivamente compaiono alterazioni della sensibilità profonda, prima fra tutte quella vibratoria. Poi c'è atassia sensitiva con compromissione motoria e paraparesi spastica.

Evoluzione verso deficit cognitivi e demenza è possibile ma rara.

La diagnosi viene fatta con i dosaggi della B12.

Carenza di vitamina E

Rara perché le riserve sono importanti, e ci vogliono quindici-venti anni di deficit prima che si verifichi un quadro di deficit importante.

Le cause di carenza dipendono da deficit dell'assorbimento di grassi. La carenza di vitamina E causa danno perché diminuisce il potere antiossidante e di stabilizzazione dei lipidi di membrana.

Si verifica una degenerazione di fibre mieliniche periferiche, delle radici dorsali e dei fasci spinocerebellari che provoca a livello clinico un'atassia da degenerazione spinocerebellare, con polineuropatia sensitiva.

Circa nella metà dei casi coesiste una paralisi oculare periferica di una certa importanza.

Pellagra (carenza di acido nicotinico)

Dovuto a gravi carenze alimentari (cereali poveri di triptofano) o raramente deficit selettivi dell'assorbimento del triptofano.

⁴ Alcuni AA sostengono che in realtà l'associazione fra deficit di B12 e anemia sia legata ad un meccanismo autoimmune alla base sia della gastrite atrofica (prima causa di deficit di B12) che dell'anemia

La pellagra è provocata dalla degenerazione dei neuroni piramidali della corteccia motoria e anche le cellule dei nuclei della base.

La classica sintomatologia è una triade:

- Sindrome tipo psicosi acuta con confusione o neurastenia, segni di compromissione midollare.
- Manifestazioni cutanee (lesioni desquamanti)
- Degenerazione della mucosa intestinale

Carenza di vitamina B6 (piridossina)

Carenza da apporto rara, più facilmente per assunzione di farmaci che la inattivano come l'isoniazide e le idrazidi.

E' indispensabile per la sintesi del GABA.

Provoca manifestazioni convulsive nell'infanzia, non sensibili agli antiepilettici, mentre nell'adulto si ha una manifestazione di tipo neuropatia sensitiva.

Carenza di vitamina B1 (tiamina)

Coenzima della glicolisi e del ciclo di Krebs, può mancare nella malnutrizione o nella dieta molto sbilanciata. Comune negli alcolisti cronici. Provoca in genere due malattie.

- **Beriberi:** sindrome da degenerazione dei nervi periferici con polineuropatia mista (più sensitiva) senza interessamento dei nervi cranici
- **Sindrome di Wernicke** (già descritta con l'alcoolismo)

Nel bambino il beriberi può risultare dal prevalentemente caratterizzato da un deficit cardiaco.

Carenza di vitamina A

Non si hanno manifestazioni neurologiche ma deficit della visione notturna per scarsa produzione di rodopsine.

Carenza di vitamina D

In genere da insufficienza renale, malassorbimento dei grassi o scarsissima esposizione al sole. Si ha una miopatia dolorosa e una blanda serie di manifestazioni neurologiche usualmente mascherate dall'osteomalachia o dal rachitismo.

Carenze polivitaminiche

Malnutrizione

I sintomi neurologici delle gravi forme di malnutrizione sono in genere gravi compromissioni delle funzioni intellettive (a volte reversibili con il miglioramento delle condizioni), tetraparesi con ipotonia e iporefflessia che arriva ad impedire la deambulazione.

Sindrome di Strachan

Detta anche "neurite giamaicana" è una conseguenza di un difetto dietetico multiplo e si manifesta con polineuropatia prevalentemente sensitiva con atassia, ambliopia per atrofia ottica bilaterale, compromissione dell'udito, stomatoglossite e degenerazione dell'epitelio corneale.

Morbo di Whipple

Degenerazione villare granulomatosa di natura infettiva. Comporta malassorbimento che può provocare disturbi visivi, crisi epilettiche, mioclonie e miopatia.

I segni neurologici regrediscono con somministrazione di tetraciclina

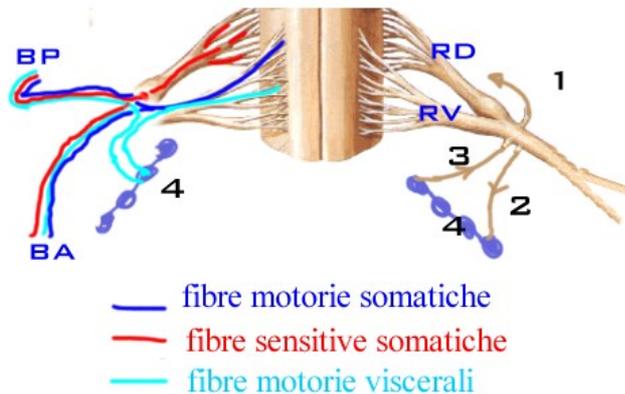
CAP 14 PATOLOGIA DEI NERVI SPINALI

14.1 PATOLOGIA GENERALE

La transizione fra SNC e SNP si ha quando i nervi cranici o le radici nervose del midollo spinale escono dalla sostanza bianca e le cellule di Schwann rimpiazzano gli oligodendrociti. Tutti i nervi ad eccezione del II nervo cranico sono quindi parte del SNP.

Anatomia

Nello schema qui a fianco è riportata l'organizzazione di un nervo periferico.



Esso nasce dalla fusione delle due radici, una **dorsale** e una **ventrale**. La prima (RD) riceve le fibre sensitive che vengono dalla periferia, le quali prima di entrare nella sostanza grigia fanno sinapsi in un ganglio sensitivo dorsale.

La seconda (RV) porta fibre motorie.

Le due branche si uniscono nel nervo periferico quando, dopo aver attraversato separatamente lo spazio subaracnoideo e la dura madre, attraversano insieme il forame neurale. Questo corrisponde grosso modo al termine del ganglio sensitivo.

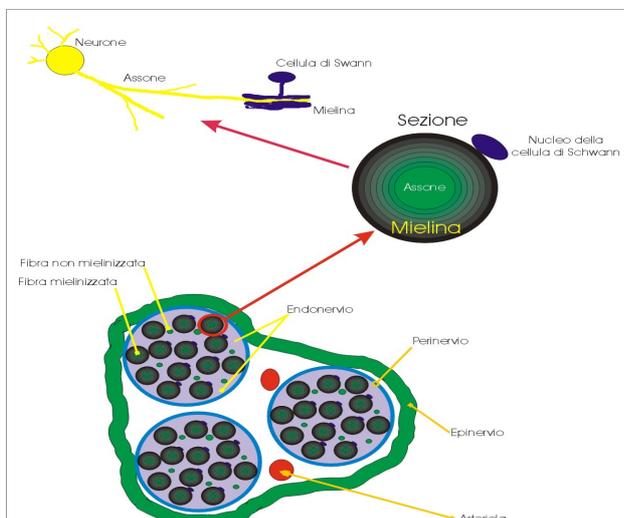
Le radici, singolarmente, sono formate da componenti provenienti da neuromeri vicini: ogni nervo ha infatti radici che appartengono a più di un neuomero.

Subito dopo la riunione delle sue radici il nervo “mescola” le sue componenti sensitive e motorie, ed emette alcuni rami:

- Ramo ricorrente meningeo (1), che riattraversa il foro per cui il nervo è uscito e si distribuisce alle meningi (sensitivo)
- Ramo comunicante bianco (2), che porta le fibre visceroeffettrici pregangliari dalle colonne del simpatico nella sostanza grigia ai neuroni della catena laterale del simpatico (4). Questo ramo si trova ovviamente solo a livello cervicale e toracico, dove sono presenti le colonne del simpatico
- Ramo comunicante grigio (3), che porta fibre visceroeffettrici postgangliari dalla catena laterale del simpatico (4), fino agli organi periferici, distribuendosi assieme alle altre branche del nervo

Dopo questi rami, il nervo spinale si divide in due parti:

- **Ramo o branca posteriore (BP):** porta la sensibilità, le fibre motorie somatiche e quelle viscerali alla regione paravertebrale
- **Ramo o branca anteriore (BA):** porta le stesse cose ai visceri e ai muscoli addominali e toracici, e provvedono all'innervazione motoria e sensitiva degli arti



Dal punto di vista microscopico, ogni singola fibra nervosa costituita da un assone isolato (fibre amieliniche) o rivestito dalla guaina di mielina provveduta dalla cellula di Schwann, viaggia in un fascicolo nervoso delimitato costituito dal **perinervio**, una guaina fibrosa di rivestimento. Fra un assone e l'altro si trova l'**endonervio**, un connettivo di sostegno.

Tutti i fascicoli del nervo sono avvolti dall'**epinervio**, un connettivo più rigido che avvolge anche i vasi arteriosi e venosi che seguono il nervo nel suo decorso (vasa nervorum).

Le fibre mieliniche sono di dimensioni variabili da 2 a 20 micron, mentre quelle amieliniche sono di 0,2-2 um.

Abitualmente ogni cellula di Schwann avvolge più fibre nervose e forma un “cluster” di fibre mielinate.

Richiami di fisiologia della conduzione nervosa

Le fibre nervose conducono sia gli impulsi elettrici, che una serie di sostanze mediatrici e neurotrasmettitori tramite il trasporto assonale anterogrado e retrogrado.

Conduzione nervosa

La conduzione nervosa è garantita dal fatto che la fibra nervosa mantiene a riposo un gradiente di cariche elettriche (fondamentalmente potassio all'interno e sodio all'esterno) che crea una ddp fra esterno e interno della cellula da -50 a -90 mV.

Quando una cellula si eccita, si aprono canali che permettono agli ioni Ca^{++} di entrare nella cellula, depolarizzandola (ossia portando il potenziale di membrana all'equilibrio).

Questa depolarizzazione si trasmette lungo l'assone perché i canali del calcio che la regolano si aprono quando un punto vicino è depolarizzato.

Siccome in ogni punto la cellula deve depolarizzarsi per trasmettere il potenziale di azione (PDA), la conduzione è piuttosto lenta nelle fibre amieliniche.

Invece quelle mieliniche sono isolate dalla guaina di Schwann, e quindi il PDA non si propaga lentamente punto per punto, ma solo fra una zona libera da mielina e l'altra. Queste zone, che si chiamano **nodii di Ranvier**, sono posti lungo la fibra ad una distanza sufficientemente piccola da permettere la propagazione del PDA, e sufficientemente grande da rendere il processo molto più veloce.

Sia nelle fibre mieliniche che in quelle amieliniche, poi, la velocità di conduzione è direttamente proporzionale al diametro della fibra.

Quando si fa una miografia o si registrano i potenziali evocati, nel tracciato si possono vedere le componenti dovute ad ogni fibra.

Trasporto assonale

Molecole strutturali, sostanze nutritive e fattori trofici percorrono l'assone avanti e indietro viaggiano nel citoplasma della fibra nervosa. Nel flusso **anterogrado** ci sono tre diverse categorie di sostanze che vengono trasportate a velocità diverse:

- **Flusso assonale rapido:** 400 mm/giorno, porta neurotrasmettitori, lipidi di membrana, enzimi
- **Flusso assonale medio:** 40-200 mm/giorno: proteine di membrana e componenti mitocondriali
- **Flusso assonale lento:** 1-8 mm/giorno: proteine del citoscheletro ed enzimi della glicolisi

Con il flusso assonale **retrogrado** vengono invece trasportati fattori **neurotrofici** (cioè che stimolano la crescita del tessuto nervoso) prodotti dai tessuti bersaglio.

Lesioni elementari del SNP

Degenerazione neuronale primitiva

Detta anche "neuronopatia", è la condizione in cui si ha la distruzione del corpo del neurone e quindi la sofferenza delle fibre nervose da essa dipendenti. Ci sono malattie specifiche che coinvolgono i motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale (atrofie muscolari spinali, malattie degenerative del secondo motoneurone), e queste hanno ovviamente una componente degenerativa delle fibre.

Le neuropatie sensitive che derivano da una degenerazione del neurone sensitivo sono le forme paraneoplastiche, quella in corso di Sjogren e di Fabry.

Degenerazione walleriana

Fenomeni degenerativi dell'assone e della mielina che si verificano dopo 48 ore dalla sezione dell'assone. La guaina mielinica si frammenta e si assottiglia, l'assone diminuisce di dimensione e fino a scomparire. Fin da subito dopo la sezione si ha la perdita sensitiva e motoria della regione corrispondente, dopo 3-5 giorni il nervo diventa non eccitabile.

Contemporaneamente anche il pirenoforo corrispondente si modifica (cromatolisi centrale) e le cellule di Schwann iniziano a proliferare, costituendo la base per la rigenerazione dell'assone già 24 ore dopo la sezione.

Degenerazione assonale (assonopatia)

Frammentazione della parte distale dell'assone, simile alla walleriana, però secondaria ad un danno metabolico del corpo cellulare.

Il processo patologico ha un andamento prossimale, e degenera prima la parte più lontana dell'assone (morte a ritroso). In alcuni casi processi degenerativi come atrofia e rigonfiamento precedono la necrosi. La conduzione è conservata a lungo, ma l'ampiezza del potenziale è molto presto ridotta.

Sintomatologicamente sono tipiche l'anestesia "a calza" progressiva verso il centro, e una perdita graduale dei riflessi distali, ipostenia dei muscoli periferici.

Alla cessazione della causa che ha danneggiato il neurone, il recupero è lento e difficoltoso.

Demielinizzazione segmentale

Danno selettivo delle cellule di Schwann; l'assone si danneggia comunque a lungo andare se non viene ricostituito l'avvolgimento attorno ad esso. Di solito la remielinizzazione avviene precocemente, ma la mielina prodotta è più sottile e con tratti internodali più brevi.

Possono comunque esistere aspetti di degenerazione assonale e danno della mielina, che originano da cause comuni.

Dal punto di vista clinico si osserva un blocco della conduzione nervosa con precoce perdita della funzione motoria e sensitiva, iporeflexia diffusa, ipotrofia muscolare (meno grave).

14.2 CLASSIFICAZIONE E SINTOMATOLOGIA GENERALE

Classificazione

In genere le neuropatie periferiche vengono distinte in tre gruppi a seconda della loro estensione clinica.

Polineuropatie

Deficit bilaterale e simmetrico di nervi periferici. Sono in genere dovute a sostanze che agiscono sul SNC, malattie metaboliche, sistemiche o autoimmuni spesso di natura ereditaria

Neuropatie focali

Danno di un singolo tronco nervoso, spesso per compressione o danno fisico locale. Più raramente per emorragie, neoplasie secondarie o primitive. Esiste anche una malattia ereditaria che rende i nervi periferici più suscettibili alla compressione estrinseca.

A seconda della gravità della lesione di un nervo si può avere:

- **Neuroaprassia:** disturbo temporaneo della funzione di un nervo, senza interruzione di continuità delle fibre e che ritorna presto alla norma. Si verifica per compressioni acute che provocano danno ischemico o alla mielina. Clinicamente è caratterizzato da:
 - Deficit motorio maggiore di quello sensitivo
 - Scarsa ipotrofia muscolare
 - Recupero entro 4 mesi, simultaneo in tutti i muscoli interessati
 - Ipoestesia superficiale molto modesta
 - Irritazioni sensitive (parestesie, prurito...) frequenti
- **Assonotmesi:** interruzione della fibra nervosa con conservazione del connettivo di sostegno al nervo. E' uguale alla neurotmesi, ma la rigenerazione è spontanea e rapida. Soprattutto le fibre connettivali integre "guidano" la rigenerazione e non si hanno problemi di confusione assonica. La velocità di crescita è di 1 mm al giorno, e le fibre muscolari denervate sopravvivono 18-20 mesi: questo fa sì che la possibilità di recupero dipende dalla distanza dei due monconi.
- **Neurotmesi:** sezione completa di un nervo, con perdita totale delle relative funzioni motorie, sensitive e trofiche. Non si può avere rigenerazione per via della distanza dei monconi e dell'interposizione di connettivo cicatriziale. Per una ripresa si devono suturare i due monconi nervosi. Ci vogliono anni per raggiungere il massimo recupero, che non è mai completo. I tempi infatti sono così lunghi che alcune fibre degenerano, e poi ci sono problemi di confusione assonica. Inoltre le fibre distali, finemente innervate, hanno comunque problemi.

Multineuropatie

Si caratterizzano per l'interessamento multifocale, in tempi successivi, di più nervi periferici

Sintomatologia generale delle neuropatie periferiche

Sintomi motori

→ **Paresi o paralisi flaccida**

Sintomo negativo che si manifesta per la degenerazione segmentale della mielina o la sezione della fibra nervosa. Si ha anche abolizione dei riflessi superficiali o profondi. Fa sempre seguito l'atrofia da denervazione, precocemente se è interessato il nervo, più lentamente se è interessata la mielina (infatti il nervo degenera lentamente se è danneggiata la sola mielina).

La paralisi periferica quindi ha:

- Paresi o paralisi
- Ipotrofia muscolare
- Deficit di forza nel territorio del nervo interessato
- Iporeflessia

→ **Fascicolazioni, mioclonie, fibrillazioni**

Rare, in genere compaiono nella patologia del motoneurone spinale. Nelle forme infiammatorie, compressive e traumatiche si possono osservare

Sintomi sensitivi

→ **Ipoanestesia**

Sono frequenti, e a volte possono coinvolgere un solo tipo di sensibilità, permettendo di riconoscere quali sono le fibre interessate.

→ **Parestesie e dolore spontaneo**

In genere sono dovuti alle fibre residue che scaricano verso l'alto.

Sintomi vegetativi o autonomici

Possono comparire con la sezione di quasi tutti i nervi periferici:

- 3°, 4°, 6°: miosi, midriasi, difetti dell'accomodazione
- Sindrome di Bernard-Horner: diabete, amiloidosi, compressioni neoplastiche
- Sintomi cardiovascolari: varie condizioni
- Anidrosi nel territorio di distribuzione dei nervi interessati
- Disturbi delle funzioni urogenitali e gastrointestinali

Turbe del trofismo

Alterazioni cutanee, ossee e connettivali da denervazione.

Altri sintomi sono:

- Deformità scheletriche
- Ispessimento dei nervi periferici (specie lebbra e sindrome di Von Recklinghausen)

Diagnosi di neuropatia periferica

Ci sono tre livelli:

- I - Anamnesi esame obiettivo neurologico: consente di distinguere le neuropatie periferiche da altre condizioni.
- II - elettromiografia e potenziali evocati sensitivi
- III - esami biochimici, liquor, biopsia del nervo, studi di genetica molecolare

EMG

Permette di evidenziare:

- **Attività spontanea di denervazione**, con potenziali di fibrillazione, fascicolazione e denervazione.
- **Tracciato di singole oscillazioni** o stato intermedio a massimo sforzo
- **Aumento dei potenziali a punte corte**

ENG (elettro-neurografia)

Ha un ruolo fondamentale, e consente di distinguere quadri multipli o focali, mappare la distribuzione del deficit neurologico:

| DEGENERAZIONE ASSONALE | DEMIELINIZZAZIONE |
|--------------------------------------|---|
| Velocità di conduzione normale | Velocità notevolmente ridotta |
| Riduzione di ampiezza del potenziale | Aumento della latenza distale |
| Segni specifici di denervazione | Minima riduzione di ampiezza del potenziale |

Valutazione dell'onda F

L'onda F si produce tardivamente durante lo stimolo motorio, ed è il risultato della diffusione anterograda dell'impulso e retrograda della risposta delle cellule motorie del midollo spinale. Si altera tipicamente nelle patologie infiammatorie acute e croniche

Riflesso di Hoffmann (H)

Equivalente elettrico di un riflesso profondo, misura la conduzione delle fibre afferenti ed efferenti dell'intero arco spinale monosinaptico. E' assente quando sono alterate anche le altre vie di conduzione.

Altri esami

- **Potenziali evocati somestesici:** ruolo minore quando gli altri esami sono dubbi
- **Esame quantitativo della sensibilità:** tattile e termica, e profonda, sono in uso in laboratori specializzati
- **Valutazione strumentale della funzione vegetativa:** si usano varie manovre per identificare una compromissione vegetativa in genere piuttosto lieve.
- **Liquor:** negativo nelle forme assonali, ma utile nelle forme demielinizzanti e infiammatorio, o infettive
- **Biopsia:** si usa solo per raggiungere una diagnosi eziologica sicura. Si usa farla nel nervo surale al polpaccio e da anestesia transitoria del territorio di distribuzione del nervo.
- **Genetica molecolare:** studi di linkage o di blotting per identificare patologie ereditarie di cui è noto il difetto genetico specifico.

14.3 NEUROPATIE FOCALI

Si tratta delle neuropatie che interessano le radici nervose o i tronchi principali (plessi) dei nervi periferici.

RADICI NERVOSE

Neuropatie radicolari

La patologia delle radici è in genere focale, ma può anche interessare le radici contigue, o più radici possono essere colpite contemporaneamente.

Le forme localizzate dipendono in genere da compressione neoplastica, malattie primitive delle vertebre e da ernie del disco (causa più frequente). Possono essere lese le componenti anteriori o posteriori, o entrambe.

La compressione radicolare in genere provoca dolore, che si accentua quando aumenta la pressione del liquor (starnuti, tosse, compressione addominale, compressione delle giugulari). Il deficit sensitivo in genere è minimo se una sola radice è colpita per via della sovrapposizione dei territori di innervazione di più radici e si manifesta solo per almeno due radici interessate.

Il dolore e l'anestesia sono localizzate al territorio di innervazione metamero corrispondente.

Le forme diffuse invece dipendono nella maggior parte dei casi dall'interessamento autoimmune delle fibre nervose, e si possono anche osservare le alterazioni infiammatorie del liquor e dell'onda F.

Patologie dei gangli spinali

Il ganglio sensitivo viene selettivamente interessato nell'Herpes Zoster, la patologia da riattivazione del varicella zoster virus (HV3). Il virus dopo aver dato la varicella si localizza in forma silente nei gangli nervosi sensitivi e lì rimane durante un lungo periodo: in concomitanza con periodi di immunosoppressione o malattie sistemiche particolari si riattiva.

Questo provoca la degenerazione necrotico emorragica, legata a fenomeni di citolisi immunomediata per la presenza, nei neuroni gangliari, di particelle virali in replicazione. Il processo infiammatorio e l'infiltrato di CTL si possono estendere anche alle meningi vicine.

Assieme a questo si presentano, nel territorio di distribuzione delle fibre del ganglio sensitivo, le tipiche vescicole herpetiche.

Può esordire a qualsiasi età, senza prevalenza di sesso; sintomi prodromici a volte presenti, ma di solito esordio con dolori e dolorabilità a diffusione metameroica, e poi compaiono le vescicole.

L'evoluzione in genere è in 10-12 giorni, ma il periodo di tempo è estremamente variabile e il dolore può permanere a lungo dopo la guarigione clinica.

La meningite è rara. I gangli più interessati sono:

- Cervicali

- Toracici
- Lombari
- Sacrali

In genere colpisce una radice da un solo lato, ma può estendersi.

I gangli cervicali colpiti di più sono quello di Gasser e quello genicolato. Soprattutto la nevralgia derivante dall'interessamento del Gasser è grave: viene colpita spesso la branca oftalmica del trigemino, con eruzione corrispondente e intensa nevralgia. La localizzazione al ganglio genicolato provoca eruzione sulla membrana timpanica, nel condotto auditivo esterno e nell'arcata faringea superiore.

La complicazione maggiore della malattia è la comparsa di nevralgia post herpetica, specie nei soggetti anziani, e per localizzazioni trigeminali o toraciche.

I dolori sono violenti, resistenti alla terapia, e permangono per mesi e anni.

Si diagnostica clinicamente e si tratta con aciclovir.

PLESSO BRACHIALE (C5-D1)

E' importante sapere che il plesso brachiale, prima di dividersi nei nervi successivi che verranno trattati successivamente a parte, è formato da tre tronchi principali. Questi, subito dopo la loro origine, si impegnano in uno stretto passaggio fra la clavicola, la prima costa e lo scaleno anteriore, assieme all'arteria brachiale (la vena passa davanti allo scaleno anteriore). Questo "stretto toracico" può essere responsabile di una sintomatologia compressiva trattata successivamente.

I tre tronchi sono:

- Superiore (C5-C6, radici anteriori)
- Medio (C7, radice anteriore)
- Inferiore (C8-T1, radici anteriori)

Tutto il plesso brachiale è fatto da radici anteriori perché sono quelle che innervano gli arti.

Questi tronchi, appena usciti dallo stretto toracico, si dividono in due branche, e queste branche si combinano a dare di nuovo tre tronchi, composti però diversamente dai primi. Questi tronchi, o **corde secondarie**, sono formate quindi da diverse radici, e quindi i nervi del braccio che poi deriveranno da esse avranno una origine poliradicolare (ad esempio il mediano è formato da radici provenienti da C5 a T1). Le corde sono:

- Laterale → nervo muscolocutaneo e contribuisce al nervo mediano
- Posteriore → nervo radiale e nervo ascellare
- Mediale → contribuisce al nervo mediano e forma il nervo ulnare

Altri tronchi nervosi minori dipartono dalle corde e anche dai tronchi primari.

Lesionitraumatiche

Le cause di lesione dei tronchi primari o secondari del plesso brachiale sono in genere traumatiche gravi (infortuni, incidenti, ferite d'arma da fuoco). Cause meno frequenti sono i traumi indiretti della clavicola o della prima costa, danni da neoplasie infiltranti (tumore di Pancoast) danno da irradiazione, complicanze iatrogene della sindrome dello stretto toracico.

Sintomatologia clinica

→ **Resezione completa**

Molto rara: plegia totale dei muscoli della spalla e del braccio, abolizione completa della sensibilità superficiale fino a circa metà del braccio, anestesia profonda della mano e delle dita, assenza completa dei riflessi profondi.

→ **Lesioni dei tronchi primari**

Tipo più comune di paralisi del plesso brachiale, si distingue in tre quadri a seconda di quale tronco è interessato:

- **Superiore:** si perdono le componenti da C5 a C6. Quindi rimangono attivi i muscoli sottoscapolare, rotondo e dorsale, e parte del grande pettorale. Questi muscoli adducono il braccio e provocano rotazione interna; l'arto è quindi "a penzolini" lungo il fianco con il gomito esteso: sono impossibili i movimenti del bicipite e dell'avambraccio, mentre sono validi quelli delle mani e delle dita, e la flessione-estensione del polso. Anestesia: superficie esterna di braccio e avambraccio

- **Medio:** si perde la componente di C7. Si perde la capacità di estendere la mano e le dita, e in parte anche l'avambraccio. L'anestesia è del 2°,3°e 4° dito. E' una lesione isolata rara, che si differenzia dalla paralisi del radiale per il risparmio del muscolo brachioradiale (C5-C6)
- **Inferiore:** Sono perse le componenti C8-D1. Si ha una estensione delle falangi prossimali e una estensione delle distali (mano ad artiglio), con impossibilità a fare i movimenti opposti e ad opporre mignolo e pollice. Anestesia: margine ulnare della mano e dell'avambraccio.

•

→ Lesione dei tronchi secondari

Si caratterizzano per la presenza di una contemporanea lesione di almeno due nervi dell'arto superiore: il tronco lesionati si ricava dall'osservazione dei nervi interessati

Diagnosi

Si fa con l'esame clinico e neurologico, ma anche con l'esecuzione di una serie di esami elettrofisiologici. All'EMG si osserva sia il territorio di distribuzione del deficit che la presenza di segni di rinnervazione. La velocità di conduzione appare normale, mentre l'ampiezza del potenziale sensitivo evocato si riduce sensibilmente anche in assenza di una lesione completa ed è **l'indice più sensibile**.

Altri studi di elettrofisiologia importanti possono essere la registrazione dei potenziali del nervo e lo studio del riflesso assonale.

L'RX e la TC della colonna e dell'omero sono ovviamente importanti nelle lesioni traumatiche, e nel torace e mediastino possono evidenziare masse occupanti spazio. Oggi la RM si sta imponendo come tecnica di elezione nella valutazione dei traumi e delle compressioni vertebrali.

Terapia

Nei primi giorni dopo il trauma i deficit riscontrati possono essere causa di una neuroaprassia (da compressione e transitoria) o di una neurotmesi (da rottura del nervo, grave). Nel primo caso i deficit, in genere incompleti, tendono a regredire in giorni o settimane.

La prognosi dipende anche dalla sede e dalla gravità della lesione, dalla presenza di tessuto cicatriziale fra i monconi, dalla lunghezza del gap fra i due monconi.

La ricostruzione chirurgica si può fare solo dopo il terzo-quinto mese dal trauma a meno che non esistano lesioni compressive facilmente rimovibili, quando il recupero spontaneo si è ormai esaurito. Se ci sono lesioni radicolari è inutile e non si fa.

Si applica sempre una immobilizzazione dell'arto per evitare contratture, associata a ginnastica passiva. I vari trattamenti ortopedici si possono fare solo a deficit stabilizzato, in genere dopo 1-2 anni.

Sindrome dello strettotoracico superiore

La compressione del fascio vascolare si verifica durante particolari atteggiamenti posturali del capo e del collo, che determinano compressione e chiusura delle strutture. E' perciò di regola intermittente. Atteggiamenti come l'abduzione forzata dell'arto, l'abbassamento della spalla e lo spostamento indietro della scapola provocano la compressione del fascio. Nella maggior parte dei casi questa malattia è legata ad una postura errata. In altre circostanze invece è riconducibile ad un substrato anatomico preciso, come nel caso della presenza di:

- Costa cervicale
- Apofisi trasversa della VII vertebra cervicale molto più grande del normale
- Anomalie della clavicola
- Anomalie della I costa
- Muscolo scaleno accessorio
- Malformazioni tendinee o legamentose

Queste condizioni sono predisponenti.

Un altro possibile fattore causale è uno stato di contrattura dei muscoli cervicali causato da un improvviso colpo di frusta.

Clinica

La patologia della compressione del nervo, dell'arteria e della vena provoca tre tipi di sintomatologia:

- **Sintomi neurologici:** interessamento da C7-T1, con:
 - Ipostenia e atrofia dei muscoli della mano (specie i muscoli dell'eminenza tenar)
 - Ipoestesia della superficie interna dell'arto superiore
- **Stasi venosa:** intermittenti, oppure, nel caso in cui sia sopraggiunta una complicazione trombotica, si manifestano anche tumefazioni della mano, ectasia venosa della spalla con evidenza di reticoli collaterali e visioni di reticoli nel braccio.
- **Insufficienza arteriosa:** ancor più raramente si ha difficoltà della esecuzione di movimenti con il braccio sollevato, e in una minoranza di pazienti si osservano alterazioni del trofismo delle dita

Diagnosi

I test diagnostici strumentali sono la **velocimetria doppler**, che valuta molto bene il carattere dinamico della insufficienza arteriosa in relazione alle varie posizioni assunte, va non valuta con molta efficacia la situazione delle vene.

L'elettromiografia dimostra sofferenza del tronco inferiore, con diminuzione dei potenziali evocati motori sul nervo mediano e talvolta sull'ulnare.

L'elettroencefalografia permette di identificare ostacoli alla trasmissione degli impulsi nervosi, mentre la registrazione dei potenziali evocati sensitivi hanno una funzione analoga.

Terapia

Beneficiano molto delle soluzioni conservative (terapia miorellassante, analgesici e massaggi) i soggetti sottoposti al colpo di frusta, o che hanno segnalato un trauma pregresso. Anche la rieducazione dei gruppi muscolari e la ginnastica possono far cessare la sintomatologia in molti soggetti.

La terapia chirurgica si impone nei casi complicati da embolia e trombosi, e nelle malformazioni scheletriche.

La **rimozione della prima costa** funziona bene, anche se deve essere eseguita a fondo e rimuovendo anche il periostio, altrimenti rigenera in parte. Anche l'**asportazione di una eventuale costa claveare e la resezione dello scaleno sono presidi validi.**

Neuropatia idiopatica del plesso brachiale

Forma rara nota come amiotrofia neuralgica, tipica del sesso maschile, è sia familiare AD che sporadica. Consiste nella associazione di dolore e di ipotrofia muscolare alla spalla e al braccio, associato con un precedente episodio simil-influenzale, vaccinazioni o parto.

Inizia con dolori alla spalla, al cingolo scapolare, al braccio. Questi si protraggono 1-3 settimane e successivamente sono seguiti da atrofia muscolare e parestesie. I muscoli sono dolenti alla palpazione e alla mobilizzazione passiva, mentre il liquor è negativo. I deficit sensitivi non sono frequenti. Sintomi quasi mai simmetrici.

La prognosi è buona e il recupero spontaneo è la norma anche se avviene molto lentamente, anche fino a tre anni.

PLESSO LOMBARE (L1-L4) E SACRALE (L5-S5)

Il plesso lombare origina da L1 a L4 e da esso nascono tutti i tronchi nervosi della coscia, del gluteo e della zona pubica. Le lesioni traumatiche sono rare per via della presenza di solide strutture ossee e muscolari; nei traumi diretti addominali la sintomatologia è mascherata dalla gravi condizioni viscerali concomitanti.

Cause di danno sono invece gli importanti interventi ginecologici, parti traumatici o lesioni da neoplasia compressiva o infiltrativa.

Lesioni da L1 a L2 (n. femorale): provocano in genere deficit di flessione della coscia sul bacino (nervo femorale all'ileopsoas) e dell'estensione della gamba sulla coscia (nervo femorale, quadricipite). Il deficit sensitivo interessa la superficie anteriore e mediale della coscia. Abolizione del riflesso rotuleo

Lesioni da L3 a L4: provocano anche questi il deficit di estensione della gamba, con in aggiunta un deficit dell'adduzione della coscia (muscoli pettineo, gracile, adduttori grande, breve e lungo). Scompare il riflesso adduttore.

Le lesioni traumatiche del sacrale sono rare per gli stessi motivi, e semmai si hanno lesioni dirette per cadute molto brusche, parti difficili o tumori. Il quadro clinico è identico alla lesione del nervo ischiatico, con in più l'anestesia perineale e la scomparsa di alcuni riflessi cutanei dell'area genitale.

LESIONI DI SINGOLI NERVI (ARTO SUPERIORE)

Nervo frenico (C3-C5)

Innerva il diaframma e viene lesa per interventi sul collo, traumi, aneurismi o tumori del mediastino. Una lesione compressiva che compromette la funzione del nervo si manifesta con tosse stizzosa e dolore localizzato alla regione sopraclavare: il singhiozzo è più raro.

La paralisi del diaframma provoca una diminuzione dell'escursione della base polmonare dello stesso lato. Si osserva una retrazione della parte superiore della parete addominale. Tipicamente si ha dispnea, da sforzo se è interessato un solo nervo frenico, a riposo se è bilaterale.

Nervo dorsale della scapola

Piccolo nervo prevalentemente motorio per l'elevatore della scapola e il romboide. La sua lesione isolata è rara, poco significativa, e in genere si associa alle manifestazioni della sindrome dello stretto toracico da malformazioni costo-cervicali.

Nervo toracicolungo (C5-C7)

È un nervo per il muscolo dentato anteriore che decorre parallelamente alla spina dorsale ricevendo le radici da C5, C6 e C7.

Si può lesionare in quei soggetti che portano oggetti pesanti sulle spalle, oppure nella trazione improvvisa e traumatica della spalla.

La sua lesione si manifesta con un deficit di forza nell'elevazione del braccio oltre il livello orizzontale e nella sua abduzione: durante questi movimenti la scapola risulta sollevata e ruotata verso l'esterno, per il deficit del dentato. Il fenomeno si evidenzia bene facendo appoggiare con forza le mani ad una parete, ad arti superiori estesi.

Nervo soprascapolare (C5-C6)

Nervo prevalentemente motorio che origina dal tronco superiore e si distribuisce ai muscoli intrinseci della scapola.

Si può lesionare per traumi occupazionali nei lavori che comportano ampi spostamenti della spalla, specialmente nell'adduzione forzata del braccio.

La sintomatologia consiste in un deficit di forza durante l'abduzione dell'arto superiore e dolore nei movimenti della scapola, che è il sintomo dominante.

Nervo ascellare (C5-C6)

Nervo misto che origina dal tronco secondario posteriore del plesso brachiale. La sua lesione isolata è rara, in genere per ferite penetranti nella ascella o per l'uso prolungato di stampelle. Si ha una ipofunzione nella abduzione, flessione ed estensione della spalla. Il deltoide è ipotrofico. Si può avere una diminuzione della sensibilità superficiale della spalla.

Muscolocutaneo (C5-C7)

Nervo misto che origina dalla corda laterale del brachiale: innerva il bicipite, il muscolo brachiale e il coracobrachiale. La lesione isolata è rara, e si ha una paralisi della flessione e della supinazione dell'avambraccio: questi deficit motori sono in parte compensati da altri muscoli, ma l'atrofia da denervazione del bicipite soprattutto è parecchio evidente. Anestesia: solo una piccola area nella parte mediale dell'avambraccio, per via della sovrapposizione dell'innervazione sensitiva.

Nervo mediano (C5-T1)

Nervo misto che origina sia dalla corda laterale che media del plesso brachiale. Si distribuisce a muscoli soltanto nell'avambraccio:

- Pronatore profondo e pronatore quadrato
- Flessori del carpo, delle dita e del pollice
- Abduttori del pollice
- Opponente del pollice

Decorre nella faccia interna del braccio, attraversa medialmente il gomito e decorre nella faccia anteriore dell'avambraccio, al centro. Si impegna quindi nel tunnel carpale.

Molte sono quindi le condizioni che possono ledere il nervo mediano, soprattutto nel braccio (frattura dell'omero, malformazioni vascolari), nel gomito (fratture e traumi) e nel tunnel carpale (condizione più frequente è la **sindrome del tunnel carpale**).

Una lesione alta si associa alla compromissione della pronazione dell'avambraccio, della flessione del polso, flessione dell'ultima falange delle prime 4 dita e di quelle prossimali del 2° e 3° dito.

Caratteristica nella mano la impossibilità della flessione e abduzione del pollice, con impossibilità dell'opposizione del pollice: la base del pollice si può avvicinare all'indice, ma la punta no. Inoltre si ha la caratteristica **mano benedicente**, per l'impossibilità della flessione delle prime tre dita (mentre il 4° e il 5° sono flessi dall'ulnare).

Le turbe sensitive si hanno nella metà radiale palmare della mano fino al palmo, con limite caratteristico a metà del 4° dito. Dorsalmente si ha la sensibilità del 2°, 3° e metà del 4° dito. Inoltre si perde la sensibilità profonda delle falangi terminali dell'indice e del medio.

Sindrome del tunnel carpale

La **sindrome del tunnel carpale** è la più comune neuropatia da intrappolamento, che si manifesta soprattutto nella donna fra i 40 e i 60 anni, in genere in maniera bilaterale.

La compressione del nervo mediano porta con sé una diminuzione del flusso nei capillari della guaina nervosa, che reagiscono aumentando la permeabilità e provocando edema con distruzione della guaina mielinica delle cellule di Schwann.

Può essere causata da una anomala anatomia della regione, ma in genere è dovuta a traumi professionali o lavorativi acquisiti, come:

- Movimenti ripetitivi di polso e mano, flessoestensione.
- Posture inconvenienti protratte di polso e mano (anche digitazione)
- Sforzi prolungati di prensione
- Pressione elevata e frequente su polso e mano, o sulla base del palmo (posatura di piastrelle e parquet)
- Uso di strumenti vibranti
- Carpenteri, scalpellini, dattilografi, macellai, minatori, metalmeccanici, forestali, dentisti.

Il risultato della compressione del nervo mediano dal punto di vista clinico è una patologia che inizia con **parestesie, disestesie e dolore** al territorio di innervazione del nervo stesso (pollice, indice, medio, prima metà dell'anulare).

Successivamente si sperimenta dolore e la diminuzione della forza. All'esame obiettivo si sperimenta una diminuzione della sensibilità tattile, dolorifica, termica e vibratoria delle dita innervate dal mediano.

- Segni obiettivi:
 - Segno di Tinel: dolore alla percussione con martelletto della superficie volare del polso. Da solo è insoddisfacente.
 - Segno di Phelan: far flettere i polsi del paziente avvicinando il dorso delle mani con le dita rivolte verso il basso → dolore di tipo scossa elettrica o formicolio.
- Esami elettrofisiologici: sono gli esami di elezione, soprattutto l'elettromiografia e la conduzione di potenziali evocati a livello della mano. Indicano un deficit misto di conduzione sensitiva e motora lungo le fibre del mediano (provocato dalla distruzione delle cellule di Schwann) e successivamente segni di denervazione con il progredire della patologia.

Il deficit motorio è limitato ai movimenti di abduzione e opposizione del pollice, mentre si può osservare clinicamente l'ipotrofia dell'eminenza tenar.

Molto caratteristica nella diagnosi è l'**impossibilità a serrare il pugno**: il pollice rimane esteso e dell'indice si flette solo la falange terminale (come se il paziente contasse 2 con le dita).

Nervo ulnare (C8-T1)

Nervo misto che origina dalla corda media del plesso brachiale e si a muscoli dell'avambraccio:

- Flessore ulnare del carpo
- Flessori profondi delle dita
- Adduttore e flessore del pollice
- Muscoli del mignolo

Dopo aver percorso il lato mediale del braccio, passa posteriormente nel gomito e poi decorre sulla superficie dell'ulna passando da posteriore ad anteriore. Si impegna poi nel polso a lato del tunnel carpale.

Il passaggio nel gomito è delicato perché il nervo può essere lesionato durante fratture dell'epicondilo mediale dell'omero, e **soprattutto per la possibile patologia da compressione lungo la doccia olecranica (sindrome del tunnel olecranico o gomito del tennista)**. Altre cause di lesioni sono la presenza di un callo osseo per una vecchia frattura, il mantenimento prolungato del gomito in flessione, la compressione da parte dei tessuti molli tumefatti per processi infiammatori, la lesione del nervo da traumi minori.

Nel polso e nella mano il nervo può essere leso per ferite superficiali o traumi occupazionali.

Una lesione completa determina:

- Paresi della flessione del polso (in parte compensata dal flessore radiale del carpo, del radiale)
- Paresi della flessione delle falangi distale dell'anulare e particolarmente del mignolo
- paralisi dell'adduzione e abduzione delle dita e in particolare del mignolo. Deficit di forza nell'abduzione del pollice.

Si osserva una atrofia della faccia ulnare dell'avambraccio e della mano. La mano assume un aspetto caratteristico, detto "ad artiglio cubitale", con le falangi prossimali di anulare e mignolo estese, e quelle distali flesse.

Un segno caratteristico è quello di **Froment**: il paziente viene invitato a trattenere un foglio fra pollice e indice e invece di flettere l'indice, flette il pollice.

Anestesia: sensibilità profonda del mignolo, ipoestesia sul bordo ulnare della mano, sul mignolo e metà nell'anulare

Nervo radiale(C5-T1)

Nervo prevalentemente motorio che origina come prolungamento della corda posteriore del plesso brachiale. Si distribuisce a molti muscoli nel braccio e nell'avambraccio, ma nessun muscolo della mano:

- deltoide
- tricipite
- piccolo rotondo
- estensori del carpo, delle dita e del pollice
- brachioradiale
- abduzione del pollice
- supinatore

Dopo aver attraversato l'ascella, avvolge l'omero, e nella faccia laterale del braccio si divide in due rami terminali, il nervo interosseo posteriore e il nervo radiale superficiale. Il primo emerge all'avambraccio fra i due ventri del muscolo supinatore, e si distribuisce ai muscoli estensori del polso e delle dita, mentre il secondo scende lungo il margine laterale dell'avambraccio ed è un ramo solo sensitivo.

Lesioni all'ascella del nervo radiale si possono avere soltanto per fratture dell'omero, traumi penetranti o uso prolungato di stampelle.

Al braccio si può avere una compressione temporanea per posture anomale, al gomito per fratture e lussazioni della testa del radio.

Nella lesione completa c'è la paralisi dell'estensione e della flessione dell'avambraccio. La flessione è in parte compensata dall'azione del bicipite. La supinazione dell'avambraccio è impossibile, evidente ad avambraccio esteso.

Paralisi dell'estensione della mano e delle dita; inoltre si ha paralisi dell'adduzione radiale della mano. Vanno in atrofia i muscoli della faccia dorsale dell'avambraccio. L'anestesia sensitiva è limitata al dorso del pollice.

Il sintomo più evidente è l'impossibilità estensoria della mano (**mano cadente**) e del polso, dato che questo nervo è essenzialmente un nervo estensore.

LESIONI DEI SINGOLI NERVI (ARTO INFERIORE)

Nervo cutaneo laterale della coscia (L2-L3)

Piccolo nervo esclusivamente sensitivo che si distribuisce alla faccia laterale della coscia e della natica. Le cause più comuni del danno di questo nervo sono la sua compromissione nel punto in cui si impegna nel legamento inguinale. Quindi gravidanza, posture anomale, obesità o tumori, cinti erniari troppo stretti. La sintomatologia è caratterizzata da parestesie e intorpidimenti esaltati dalla stazione eretta e dall'estensione della coscia, che scompaiono a letto, con possibilità di deficit sensitivi nel territorio di distribuzione del nervo. Nella maggior parte dei casi si ha regressione spontanea della sintomatologia

Nervo femorale (L2-L4)

Nervo misto che decorre nel muscolo psoas, esce dal bacino al di sotto del legamento inguinale e si distribuisce al quadricipite femorale e alla coscia anteriore per l'innervazione sensitiva. Ha un unico ramo terminale, il nervo safeno, che si distribuisce alla faccia mediale della gamba per l'innervazione sensitiva.

Viene lesa da ematomi o ascessi del muscolo psoas, tumori del piccolo bacino, fratture della pelvi o del femore, chirurgia inguinale.

Il safeno occasionalmente viene lesa negli interventi per le vene varicose.

La lesione completa si manifesta con paresi della flessione della coscia sul bacino, in parte compensata dal fatto che l'ileo-psoas in genere riceve una innervazione collaterale, impossibilità ad accavallare le gambe (sartorio), e anestesia del territorio detto.

La faccia anteriore della coscia va incontro ad ipotrofia e c'è abolizione del riflesso rotuleo.

Nervo otturatorio (L2-L4)

Nervo quasi solo motorio che si impegna nel forame otturatorio per innervare i muscoli adduttori della coscia (grande, breve, lungo e gracile) e ad una piccola area cutanea nella superficie della coscia.

Di solito è lesa da tumori del piccolo bacino o da ernie, oppure da parti laboriosi (causa più frequente).

La lesione è caratteristica con l'impossibilità dell'adduzione della coscia e atrofia della faccia interna di questa. Si possono avere disturbi sensitivi nella metà inferiore della coscia.

Nervo ischiatico (L4-S3)

Nervo misto, il più lungo dell'organismo.

Esce dalla parte inferiore del forame ischiatico (di qui il nome) e si divide subito in un tronco mediale e uno laterale, che però decorrono uniti fino alla fossa poplitea, dove si separano in un nervo peroneo comune e in un nervo tibiale. Da rami per i muscoli adduttori della coscia e per il bicipite femorale (rami collaterali che non sono importanti) e per tutti i muscoli della gamba con i due rami. Descriviamo separatamente i tronchi dopo.

Lesione completa

Provoca tutta la paralisi di ogni movimento del piede e delle dita, grave deficit della flessione della gamba sulla coscia (in parte compensata dal gracile e dal sartorio). Il piede durante la marcia cade in avanti (questo avviene anche nella lesione del peroneo comune, ma è meno evidente perché manca l'azione antagonista dei muscoli tibiali).

L'anestesia p della superficie posteriore e mediale della gamba e di tutto il piede.

Spesso però si ha la compressione dello sciatico che provoca dolore in qualsiasi distretto dalla natica, alla fossa iliaca, alla superficie della coscia, polpaccio, superficie esterna del piede. Ogni movimento che stira il nervo provoca dolore (segno di Lasègue, flessione della coscia a gamba estesa).

La casa più comune della compressione è l'ernia discale.

Lesione del peroneo comune (L4-S1)

Staccatosi dall'ischiatico decorre verso il margine laterale della fossa poplitea, gira attorno alla testa del perone (punto critico) e decorre nella loggia anteriore laterale della gamba. Qui lascia un ramo per l'innervazione sensitiva della superficie laterale della gamba e si divide in peroneo profondo e superficiale.

Il profondo innerva i muscoli flessori delle dita e del piede, gli estensori delle dita, e assicura l'innervazione fra alluce e secondo dito.

Il superficiale innerva il peroneo (tutti i capi) e l'estensore breve delle dita.

In genere le lesioni riguardano il tratto comune per il suo delicato passaggio nella fossa poplitea e peggio ancora nella testa del perone. I suoi vasi nutritivi sono superficiali e quindi questo nervo va frequentemente incontro a lesioni ischemiche.

Una lesione completa determina una paralisi della flessione dorsale del piede e dell'alluce, e del sollevamento dei margini laterali e mediali del piede. I muscoli della loggia laterale e anteriore della gamba sono ipotrofici. L'anestesia sensitiva è solo al dorso del piede, per via del fatto che nelle lesioni in genere al livello della lesione il ramo sensitivo si è già staccato.

Alcuni segni sono molto caratteristici:

- Il paziente non riesce a sollevare il piede durante la marcia, ed è costretto a sollevare la coscia esageratamente. Questo segno, detto "steppage", è più evidente che nella lesione dell'intero nervo ischiatico per via del fatto che qui sono attivi i muscoli antagonisti flessori plantari innervati dal tibiale
- Il paziente non riesce a stare in piedi sui talloni
- Non riesce a sollevare la punta del piede da in piedi o da seduto

Lesione del peroneo profondo: sindrome del tibiale anteriore.

E' una degenerazione ischemica dei muscoli e del nervo del comparto anteriore della gamba. Si verifica a volte in soggetti non allenati che marciano molto a lungo o per traumi locali: infatti il comparto anteriore della gamba è limitato da fasce rigide e l'aumento della pressione al suo interno può provocare ischemia da compressione. La sintomatologia, ad insorgenza acuta, è caratterizzata da dolore al terzo medio ed inferiore della gamba, con arrossamento e tensione della gamba, edema e paralisi della dorsoflessione del piede, ipoestesia del territorio sopra al territorio interosseo del piede.

Il quadro acuto si esaurisce alla svelta, ma i deficit rimangono.

Nervo tibiale

L'altra branca dell'ischiatico attraversa la fossa poplitea, e si distribuisce profondamente al gastrocnemio fino alla caviglia, dove si impegna nel tunnel tarsale.

Lesioni isolate di questo nervo sono rare e si possono in genere verificare per la compressione di esso sotto il tunnel tarsale, o per fratture delle ossa della gamba.

La lesione completa si manifesta con il deficit della flessione plantare del piede, di spostamento della punta del piede verso l'interno, della flessione plantare delle dita, della separazione delle dita.

I riflessi achilleo e medio-plantare sono aboliti.

Il sintomo più frequente è l'incapacità, per il paziente coricato, di effettuare una flessione plantare del piede, di non sollevare il tallone dal pavimento, di non riuscire a mettersi sulla punta del piede. Camminando non solleva il tallone dal suolo.

14.4 NEUROPATIE GENERALIZZATE (POLINEUROPATIE E MULTINEUROPATIE)

Le **polineuropatie** sono caratterizzate tutte da una compromissione bilaterale, simmetrica e sincrona dei tronchi nervosi periferici. Sono infatti legate a fattori eziologici che agiscono sul SNP diffusamente, e non a cause locali.

Le **multineuropatie** sono simili, ma le cause che le scatenano interessano le diverse aree del SNP in tempi successivi, e quindi compromettono in maniera multifocale i diversi tronchi nervosi. Sono dovute a processi infettivi, infiammatori o ischemici.

A parte questa differenza di decorso sono la stessa cosa, e si usa classificare le malattie diffuse del SNP con un criterio eziologico

- **Neuropatie genetiche**
 - Ereditarie degenerative:
 - Ereditarie sensitivo-motorie
 - Ereditarie sensitive
 - Sensitivo-autonomiche
 - Associate a degenerazione spino-cerebellare
 - Gigantoassonale
 - Tomaculare
 - Ereditarie metaboliche
- **Neuropatie associate a malattie metaboliche sistemiche**
 - Diabete
 - Neoplasie
 - Discrasie ematiche
 - Uremia
 - Malattie epatiche
 - Paraproteinemie
 - Vasculiti
 - Abuso alcolico e sindromi carenziali
 - Da terapia intensiva
 - Endocrina
 - Da insufficienza respiratoria cronica
- **Neuropatie tossiche**
- **Neuropatie infettive**
 - Lebbra
 - HIV
 - Lyme
 - Difterite
- **Neuropatie infiammatorie demielinizzanti**
 - Guillain-Barré
 - Poliradiculoneuropatia infiammatoria demielinizzante cronica
 - Neuropatia motoria multifocale

NEUROPATIE GENETICHE DEGENERATIVE

Sono forme che possono essere soltanto motorie, sensitive o sensitivo-autonomiche. Le prime sono assimilabili alle atrofie muscolari spinali, già descritte nelle patologie del motoneurone spinale.

Forme sensitivo-motorie ereditarie (NESM)

Hanno diversi nomi, come quello di malattia di Cahrcot-Marie-Tooth (CMT). Sono circa da sole il 90% delle neuropatie genetiche, ed hanno eredità AD. La prevalenza è elevata ($40/10^5$).

Le accomuna un deficit periferico distale prevalentemente motorio, con ipostenia, atrofia peroneale, iporefflessia osteotendinea con modeste alterazioni sensitive.

Ne esistono 7 forme (Santo Dio!) ma soltanto le prime 3 hanno una frequenza elevata nella popolazione e sono importanti.

NESM I

AD o X-linked, con diverse forme a seconda del locus interessato, che naturalmente non differiscono fra loro. Si manifestano nella seconda-terza decade con una ipostenia distale lentamente progressiva, che comincia in genere dai tibiali anteriori ed estensori dell'alluce.

L'esordio si ha con disturbi della marcia (in genere all'inizio solo nella corsa). Poi si manifesta lo steppage, cadute frequenti, atrofia dei muscoli della gamba. Gli arti superiori in genere sono indetti, e se interessati anche loro hanno disturbi prevalentemente distali.

Disturbi sensitivi assai lievi o del tutto assenti. Talora si hanno deformazioni scheletriche, ipertrofia dei nervi periferici, e tremore intenzionale nei casi gravi.

Questa forma è l'unica che ha una significativa alterazione della velocità di conduzione e motoria (< 38m/s). La biopsia del nervo è molto indicativa, perché dimostra un quadro di degenerazione del nervo con ipertrofia dell'endonervio, e proliferazione della guaina mielinica attorno alle fibre superstiti con immagini caratteristiche "a bulbo di cipolla".

Oggi comunque la diagnosi si fa con studi di genetica molecolare sul sangue periferico.

Il decorso è progressivo e lento, con fasi di stato che durano anche molti anni. In genere la qualità e la durata di vita sono entrambe piuttosto buone. Non c'è comunque nessuna terapia.

NESM II

AD, molto meno frequente della forma I, esordisce più tardi di essa (3°-4° decade) spesso senza sintomi precedenti. Compare anche qui ipostenia ed ipotrofia muscolare ad esordio distale negli arti inferiori, riduzione dei riflessi osteotendinei, disturbi sensitivi assenti... insomma è identica alla forma uno solo ad esordio tardivo, ma non lo dite ai neurologi!

All'elettromiografia la velocità di conduzione è solo lievemente alterata, e i reperti alla biopsia del nervo sono meno evidenti.

NESM III

AR, fondamentalmente sovrapponibile ad una forma grave di NESM I che è evidente fino dai primi giorni di vita. Si chiama infatti anche neuropatia ipomielinizzante congenita.

I bimbi affetti sono globalmente ipotonici, con grave ritardo dello sviluppo motorio, areflessia profonda ed ipertrofia dei nervi periferici.

A differenza della forma I, l'evoluzione è sfavorevole verso l'invalidità e precoce. La velocità di conduzione è estremamente ridotta (sotto a 12 m/s) su tutti i nervi, e i potenziali sensitivi evocati sono addirittura assenti.

Neuropatie ereditarie sensitive (NES)

Sono caratterizzate da una degenerazione prevalente del **primo neurone sensitivo** (quello del ganglio radicolare dorsale) e quindi da una anestesia periferica in assenza di disturbi motori. Frequentemente, però, si associano a disturbi vegetativi.

Se ne distinguono cinque forme

NES I

AD, esordio seconda-terza decade.

Le alterazioni sensitive coinvolgono soprattutto la sensibilità termicodolorifica (le altre sono risparmiate). Spesso si associano dolori lancinanti, ulcere alla pianta dei piedi che facilmente si infettano. Raramente sintomi motori o dei riflessi tendinei.

L'EMG mostra una tipica riduzione di ampiezza fino all'assenza di potenziali sensitivi (il primo e più interessato è il piccolo nervo surale, la cui biopsia evidenzia una perdita di fibre di piccolo calibro, con relativa conservazione di quelle più grandi).

La prognosi può anche essere favorevole, se non si complicano le ulcere; i dolori sono responsivi all'amitriptilina (75-100 mg/die), aspirina (300-600 mg/die), carbamazepina (400-1000 mg/die), difenildantoina (100-300 mg/die).

NES II

Grave neuropatia sensitiva AR, esordio nella prima infanzia. Le alterazioni della sensibilità riguardano tutte le modalità sensitive, a livello di quattro arti, e anche i riflessi osteotendinei sono assenti. Le complicazioni traumatologiche e infettive sono notevoli a causa di questa completa anestesia.

Ci sono piccoli disturbi autonomici, soprattutto della sudorazione in sede distale, senza disturbi come impotenza e ipotensione ortostatica.

All'elettrofisiologia si evidenzia una riduzione notevole di ampiezza e assenza del potenziale sensitivo. Le alterazioni della conduzione motoria in genere sono minimi.

La biopsia del nervo surale mostra una gravissima degenerazione di fibre mieliniche con relativo risparmio di quelle amieliniche.

E' ovviamente peggiore rispetto alla forma I, e l'età infantile non aiuta a mantenere la cura della cute e delle ulcere.

NES III

AR, diffusa fra i fanciulli in gruppi etnici ebrei. L'esordio è nella primissima infanzia con difficoltà nell'alimentazione, vomito, frequenti infezioni polmonari ed alterazione della termoregolazione. C'è xerofthalmia, assenza di papille sulla lingua, areflessia osteodentinea, insensibilità completa al dolore e chiazze cutanee eritematose.

La velocità di conduzione motoria è spesso normale, ma l'ampiezza dei potenziali sensitivi è ridotta. Il nervo surale ha la solita degenerazione selettiva delle fibre mieliniche, ma ci sono anche:

- Riduzione del numero di neuroni sensitivi spinali
- Degenerazione dei fasci ascendenti e discendenti del midollo spinale
- Ipersensibilità pupillare da denervazione
- Ipersensibilità cutanea all'istamina

NES IV

Forma rara con gli stessi sintomi della III

NES V

Forma in cui la sensibilità al dolore è assente, ma quella termica e tattile è normale. La forza muscolare e i riflessi osteotendinei sono normali. C'è una selettiva perdita di fibre amieliniche, questa volta.

Neuropatia ereditaria con degenerazione spinocerebellare

Si tratta di un tipo di neuropatia che si associa alla sindrome di Friedrich, con iporeflessia diffusa, turbe della sensibilità profonda, anomalie scheletriche e conservazione della sensibilità superficiale.

La velocità di conduzione motoria è normale, quella sensitiva alterata. C'è una modesta perdita di fibre mieliniche e una diffusa atrofia assonale.

Neuropatia gigante assonale

Neuropatia periferica AR con esordio infantile, ipostenia ed ipotrofia muscolare degli arti inferiori, areflessia osteotendinea ed ipoestesia superficiale e profonda.

Compare poi una atrofia ottica, turbe cerebellari e deterioramenti mentale. I capelli dei bambini affetti sono finemente attorcigliati (caratteristico).

La biopsia nervosa è patognomonica con rigonfiamento degli assoni occupati da neurofilamenti.

Neuropatia maculare

E' una forma particolare che manifesta con un **aumento della suscettibilità alla compressione del nervo**, ereditata in maniera AD. Si caratterizza per la comparsa periodica di paralisi periferiche di singoli nervi, nelle sedi più esposte alla compressione (peroneo, ulnare, radiale, mediano...).

Tipicamente compare le prime volte nella 2°-3° decade, senza dolore e improvvisamente, e regredisce completamente da sola. Con il tempo il ripetersi degli episodi può lasciare residui: peggiora con gli anni e a volte alla fine diventa una polineuropatia sensitivo motoria.

Ci sono alterazioni della velocità di conduzione sensitiva e motoria; sono evidenti sui nervi affetti, a volte anche su quelli indenni. La biopsia mostra rarefazione delle fibre mielinizzate, occasionali bulbi di cipolla e soprattutto ispessimenti della guaina mielinica che ne danno un aspetto "a salsiccia". Tomaculo in greco vuol dire salsiccia.

La diagnosi si conferma con blotting per la dimostrazione della lesione genetica.

NEUROPATIE GENETICHE METABOLICHE

Neuropatia amiloideosica familiare

Neuropatie ad eredità AD con depositi extracellulari di amiloide nei nervi periferici e in altre organi. La mutazione è sempre la stessa, e si deposita amiloide soprattutto nei gangli sensitivi e simpatici, probabilmente perché lì non c'è la BBB.

Nonostante ci sia una omogeneità genetica, clinicamente ci sono quattro forme

Tipo I

Diffusa soprattutto in Portogallo, esordisce insidiosamente nella 3°-4° decade con ipoestesia termica, parestesie e dolori lancinanti in genere agli arti inferiori. Ci sono anche però imponenti disturbi vegetativi: impotenza, ipotensione ortostatica, incontinenza urinaria, anidrosi distale e turbe della motilità pupillare. L'ipoestesia progredisce in senso prossimale e con il tempo interessa tutto il tronco e gli arti superiori. La malattia è potenzialmente fatale per via dei depositi di amiloide in altri organi interni, come il cuore, il rene e il corpo vitreo. Il decesso è in circa 10-15 anni per IRC o scompenso cardiaco.

All'EMG si alterano la velocità di conduzione e l'ampiezza dei potenziali sensitivi, mentre quelli motori sono del tutto normali. Vi sono anche alterazioni ECG, ma quello che è fondamentale è la presenza, alla biopsia, di depositi di amiloide extracellulari, con selettiva perdita delle fibre piccole, mieliniche e amieliniche.

Siccome la amiloide che si produce in questa malattia è legata all'accumulo di una proteina (transtireina) normalmente metabolizzata a livello epatico, la terapia risolutiva è il trapianto di fegato.

Tipo II

Mutazione del gene per la transtireina; l'effetto è un accumulo nei connettivi del tunnel carpale che determina la classica sintomatologia da compressione del mediano. Oltre a questo sintomo non c'è praticamente altro, ma è possibile in alcuni casi una compromissione più estesa del SNP e depositi nell'umor vitreo dell'occhio. Sono invece assenti turbe del simpatico, e il trapianto del fegato è inutile

Altri tipi

Il tipo III è sovrapponibile alla I con la differenza di una precoce insufficienza renale, il tipo IV esordisce nella 3° decade e ha una neuropatia principalmente craniale.

NEUROPATIE ASSOCIATE A DIABETE

L'interessamento diffuso del SNP è una complicanza sia del diabete di tipo I che di quello di tipo II, e interessa circa il 15% dei diabetici in forma sintomatica, un altro 35% in forma asintomatica. Comunque gravi deficit della deambulazione si verificano solo in una piccola minoranza di pazienti.

Nel diabete I la neuropatia è più frequente e più grave. La neuropatia è correlata con la durata della malattia, e con i livelli glicemici.

Ovviamente i clinici non hanno saputo resistere alla tentazione di classificare quindicimila forme diverse della stessa cosa, per cui si distingue:

- **Polineuropatia simmetrica**
 - Sensitiva o sensitivo-motoria
 - Autonoma
 - Motoria prossimale agli arti inferiori
- **Mononeuropatia o multineuropatia**
 - Mononeuropatia craniale
 - Mononeuropatia del tronco o degli arti
 - Neuropatia motoria asimmetrica degli arti inferiori

Si ricorda che una polineuropatia colpisce contemporaneamente più tronchi, una multineuropatia colpisce più tronchi in maniera multifocale e in tempi diversi

Forme cliniche

Neuropatia sensitiva e sensitivo-motoria

Sono le forme più frequenti di neuropatia diabetica. Hanno un esordio graduale, più raramente intenso e rapido se si ha un fattore scatenante come un episodio di coma diabetico.

All'inizio si hanno, negli arti inferiori e più raramente in quelli superiori, sintomi sensitivi (parestesie e bruciori) distali, a calza o a guanto. Stessa distribuzione ha anche l'ipoestesia. Tutti i sintomi tendono a procedere in maniera prossimale, ma rimangono abbastanza lievi.

Sulla base delle fibre colpite si distingue:

- Una polineuropatia con compromissione delle piccole fibre: dolori, sensibilità compromessa solo superficiale, frequenti disturbi autonomici
- Una polineuropatia con compromissione delle grosse fibre: parestesie non dolorose, compromissione della sensibilità solo profonda fino ad una importante atassia sensitiva, diffusa iporeflexia osteotendinea.

Neuropatia autonoma

Questi sintomi possono comparire per conto proprio, o più di frequente complicare una delle forme sensitive discusse prima, in genere quella con compromissione delle piccole fibre. In moltissimi pazienti una compromissione autonoma subclinica è comunque presente.

La sintomatologia è caratterizzata da:

- Disturbi pupillari: iporeflexia alla luce in pupilla tendenzialmente miotica
- Sintomi cardiovascolari: ipotensione ortostatica e tachicardia a riposo. A causa di questa compromissione un infarto del miocardio può presentarsi senza dolore
- Alterazioni della termoregolazione secondari all'anidrosi e ai deficit della vasodilatazione
- Disturbi gastroenterici: alterazioni della motilità esofagea, gastrica, colica e rettale in genere a carattere atonico. Nel diabetico è frequente la nausea e il vomito postprandiale (in genere responsivo ai procinetici) o al contrario la diarrea incoercibile.
- Disturbi genitourinari: atonia vescicale da denervazione parasimpatica del detrusore, con iniziale diminuzione della frequenza delle minzioni, e successivamente vera e propria ritenzione urinaria. Nel maschio c'è impotenza dell'erezione e dell'eiaculazione.

La compromissione neurovegetativa può portare all'assenza dei classici sintomi dell'ipoglicemia e quindi ad una difficoltà per il paziente di accorgersi di una crisi ipoglicemica ad esempio da sovradosaggio insulinico.

Neuropatia motoria prossimale degli arti inferiori

Progressiva ipostenia del cingolo pelvico e della coscia. In genere in diabetici scompensati o di età avanzata, può essere confusa con altre forme di neuropatia demielinizzante, dalle quali si distingue per la minor gravità e per l'assenza di blocchi della conduzione all'esame elettrofisiologico.

Mononeuropatia craniale

Queste neuropatie consistono nell'interessamento di uno o più nervi cranici contemporaneamente (nota: e allora perché si chiamano mononeuropatie? Clinici...). Sono frequenti nei malati più anziani, talora in assenza con altri segni di neuropatia periferica, e possono raramente rappresentare il primo segno di diabete. Sono più colpiti i nervi oculomotori (specie il III), più raramente il VII da solo. Queste manifestazioni verranno discusse nel capitolo 15.

Tuttavia la lesione del III da diabete è peculiare: essendo infatti una lesione ischemica da microangiopatia diabetica, colpisce prevalentemente le fibre nervose al centro del fascio del III, dove le arterie sono più lontane. Queste fibre sono in gran parte destinate all'innervazione muscolare estrinseca dell'occhio, e quindi la sintomatologia è caratterizzata da deficit di movimenti oculari e ptosi, con risparmio della motilità pupillare. Questo è **molto** indicativo.

Mononeuropatie degli arti e del tronco

Espressione dell'interessamento del singolo tronco nervoso, più frequentemente l'ulnare. Talora alcuni nervi sono però simultaneamente o in tempi successivi, simulando una polineuropatia. La patogenesi di queste forme è sempre ischemica, per compromissione dei vasa nervorum.

Esiste una forma particolare di neuropatia motoria asimmetrica degli arti inferiori (detta **amiotrofia diabetica di Garland**), che è caratterizzata dalla comparsa (in soggetti di solito sopra ai 60 anni) di ipostenia e ipotrofia degli arti inferiori, spesso con dolore ai muscoli della coscia e alla regione lombare e perineale.

Spesso si ha una neuropatia generalizzata con iporeflexia osteotendinea, compromissione periferica distale. La lesione è a livello del plesso lombo sacrale: una volta sotto controllo glicemico, questa forma ha un recupero praticamente totale.

Patogenesi

La neuropatia diabetica in tutte le sue forme ha diverse ipotesi patogenetiche:

- **Vascolare:** nella parete dei piccoli vasa nervorum si trovano le tipiche alterazioni diabetiche con ispessimento delle parete ed iperplasia endoteliale (microangiopatia diabetica). Questa è l'ipotesi più accreditata, ma in molte forme e soprattutto nelle polineuropatie simmetriche, entrano in gioco anche altri fattori
- **Metabolica:** ci sono evidenze che l'ipoglicemia sia direttamente implicata nella genesi delle neuropatie, in relazione soprattutto al fatto che un miglior controllo della glicemia si associa ad un immediato miglioramento del quadro. Il glucosio in eccesso nell'assone viene trasformato in sorbitolo e questo, anche nelle cellule di Schwann, rende inefficace la pompa Na/K e quindi impossibile la trasmissione del PDA.
- **Altre teorie:** sono stati chiamati in causa anche difetti della sintesi proteica, del trasporto assonale, e immunologiche.

In ogni caso si ha che nelle forme di polineuropatie (simmetriche) dominano alterazioni delle fibre di piccolo calibro, di origine metabolica, mentre nelle forme focali dominano alterazioni dei vasi

Terapia

Non esiste una terapia specifica per la neuropatia diabetica, se non un buon controllo glicemico. Dal punto di vista sintomatologico il dolore viene bene controllato con i FANS, la carbamazepina e l'amitriptilina a dosaggi utili in altre neuropatie.

Per i sintomi autonomici hanno importanza misure igieniche (dormire con la testa sollevata, evitare di alzarsi bruscamente...) e soprattutto procinetici.

NEUROPATIE DA ALTRE SINDROMI METABOLICHE

Sindrome paraneoplastica

Sebbene molti tumori possano dare neuropatia per infiltrazione diretta o compressione del nervo, queste sono forme tipiche, già descritte nei quadri delle singole neuropatie tronculari.

Sono invece particolari le neuropatie che frequentemente si presentano in corso di sindrome paraneoplastica, in particolare dovuta a (ordine di frequenza):

- Carcinoma polmone
- Carcinoma dello stomaco e intestino
- Carcinoma della mammella
- Carcinoma della tiroide
- Altri carcinomi

L'insorgenza di queste forme è variabile, fra l'1,7-5,5% di tutte le neoplasie. Alterazioni subcliniche dei parametri EMG sono invece molto più frequenti.

Forma sensitiva pura

Forma tipica, spesso associata a microcitoma polmonare, e caratterizzata da dolori urenti, anestesia superficiale e profonda, e disestesie alla parte distale dei quattro arti.

Sono presenti a volte anche iporeflexia e ipostenia, ma in forma molto minore dei sintomi sensitivi.

Si ha una grave sofferenza dell'assone, con importante riduzione di ampiezza dei potenziali sensitivi e relativo risparmio della conduzione motoria.

La causa è la produzione di anticorpi contro il nucleo neuronale.

Questi segni possono, in alcuni casi, precedere la manifestazione della neoplasia primitiva. In ogni caso di neuropatia sensitiva pura, simmetrica e distale agli arti con forti dolori si deve procedere all'accertamento della presenza di un microcitoma polmonare.

Si tratta rimuovendo la neoplasia primitiva, o dove questo impossibile si usano steroidi e plasmateresi per rimuovere gli anticorpi. Ovviamente la prognosi è infausta, per la neoplasia.

Forma sensitivo-motoria

Molto più frequente della forma pura, ma con sintomi meno definiti: c'è ipostenia, ipoestesia superficiale a distribuzione distale ma esordio subdolo, e segni di sofferenza assonale.

E' difficile la diagnosi differenziale con le poliradiculoneuropatie infiammatorie demielinizzanti (vedi) che hanno alterazioni del liquor e decorso remittente.

La patogenesi è la stessa dell'altra forma, rispetto alla quale questa qui risponde meglio agli steroidi e alla plasmateresi.

Secondariamente ad una estesa vasculite paraneoplastica si possono anche avere delle forme multineuropatiche.

Discrasie ematiche

In corso di LH e LNH, policitemia. Sebbene in questi casi i tumori possano interessare direttamente i tronchi nervosi, e ci sia una aumentata tendenza a sviluppare le forme infiammatorie di neuropatia, esistono anche forme (sensitive pure o sensitive motorie) secondarie alla produzione di autoanticorpi o tossine metaboliche dalla neoplasia ematica.

Queste forme sono legate ad una sofferenza assonale e demielinizzazione, provocata appunto dai prodotti della discrasia ematica. La policitemia può dare una serie di parestesie all'estremità degli arti, molto probabilmente da aumento della viscosità ematica nei piccoli vasi.

Uremia

Nel 50-60% dei casi di insufficienza renale si può sviluppare una neuropatia uremica, anche se la dialisi e il trapianto renale hanno ridotto di molto l'insorgenza di questa complicanza.

La forma più comune è una **sindrome del tunnel carpale** dovuta all'accumulo di amiloide nel tessuto connettivo e nei tendini. Questa amiloide è formata dalla beta2microglobulina che non viene rimossa efficacemente dalla dialisi.

Esistono anche delle polineuropatie con comparsa di parestesie, dolore e ipostenia a distribuzione distale o simmetrica.

In genere i sintomi motori sono secondari rispetto alla netta prevalenza dei sintomi sensitivi.

La causa è ignota e potrebbe anche essere legata alle frequenti dialisi: il modo migliore per arrestare la progressione della malattia è il trapianto renale.

Patologie epatiche

Raramente, in corso di epatiti A e B in fase itterica, si presenta una poliradiculopatia infiammatoria demielinizzante acuta. Probabilmente si ha una associazione tramite la produzione di crioglobuline.

Mieloma multiplo

Il mieloma multiplo, nelle sue molteplici manifestazioni, si associa a diversi quadri di neuropatia periferica, nelle quali intervengono molteplici meccanismi patogenetici.

- Produzione di amiloide (raramente la neuropatia è di tipo amiloidosico, ma è importante per la sua gravità)
- Immunoglobuline autoreattive prodotte dal clone di plasmacellule
- Fattori carenziali, tossici o metabolici non ancora ben chiariti (probabilmente la maggior parte delle neuropatie da mieloma dipendono da questo)

Il mieloma è una proliferazione neoplastica di plasmacellule che producono IgG in metà dei casi, IgA in un altro 25%. La complicazione del SNP è infrequente a livello clinico però segni di sofferenza si hanno nel 40-60% dei pazienti.

Dal punto di vista clinico e istologico diversi tipi di mieloma hanno interessamento neurologico diverso.

Mieloma osteolitico

Infiltrato plasmacellulare nel midollo osseo, lesioni osteolitiche e ovviamente presenza nelle urine di una componente monoclonale.

La grande maggioranza delle sindromi neuropatiche dipende dalla compressione del tumore sulle radici nervose, ma in una limitata quantità di casi compare una neuropatia di vario tipo, non dovuta né a infiltrazione né a fenomeni autoimmuni.

- **Sensitivo-motoria:** in genere esordio agli arti inferiori e decorso lentamente ingravescente. Non ha una chiara relazione con l'evoluzione del mieloma. In alcuni casi si trova l'Ig anomala nel liquor e ci sono segni di denervazione soprattutto distali dei quattro arti, e riduzione dell'ampiezza dei PDA sensitivi e motori
- **Sensitiva pura:** simile a quella delle neoplasie, inizia improvvisamente con parestesie dolorose, compromissione della sensibilità superficiale e profonda, e modesta compromissione motoria.
- **Poliradiculopatia acuta demielinizzante:** sovrapponibile alla Guillain-Barré a cui si rimanda

Plasmocitoma solitario

Forma di mieloma localizzato a singole strutture ossee senza la infiltrazione midollare diffusa di plasmacellule; può avere sede extramidollare in genere nei tessuti linfatici del nasofaringe o nei seni paranasali.

In circa il 20% di queste forme compare una sofferenza del SNP, spesso di tipo polineuropatico, ad andamento cronico, con aumento delle proteine liquorale e demielinizzazione.

Mieloma con amiloidosi

L'amiloidosi si manifesta circa nel 15% dei casi di mieloma come complicanza. Questa provoca quindi una polineuropatia sensitivo-motoria con marcata compromissione del SNA, talora associata ad una sindrome del tunnel carpale per infiltrazione locale di amiloide: è una forma a compromissione prevalentemente distale, con scarsa degenerazione della mielina, e depositi di amiloide diffusi nel SNP, anche nelle radici e nei gangli dorsali.

La prognosi è grave perché questo tipo di mieloma non risponde alla terapia.

Mieloma osteosclerotico

Forma rara di mieloma che però nel 50% dei casi provoca una neuropatia con un meccanismo patogenetico non chiaro.

La sofferenza del SNP precede anche di molto tempo la comparsa dell'osteosclerosi, e si ha una radicolopatia prevalentemente motoria ad evoluzione lenta, con segni di compromissione vegetativa.

Inoltre alcuni di questi casi si al mieloma e alla radicolopatia si associano altri segni, configurando la sindrome di Crow-Fukase, detta anche POEMS dalle iniziali inglesi dei sintomi:

- Polineuropatia
- Organomegalia (milza e fegato)
- Endocrinopatia (ipotiroidismo, ipogonadismo, ginecomastia, iperglicemia)
- M-proteina nel sangue
- Skin changes (iperpigmentazione cutanea)

In genere colpisce i maschi. La forma di polineuropatia della POEMS è molto simile a quella del mieloma osteosclerotico semplice: si ha una prevalente compromissione delle fibre distali mieliniche.

Non si capisce esattamente se si tratta di una patologia demielinizzante o assonale, probabilmente sono presenti entrambi gli aspetti.

Amiloidosi

Le dannate amiloidosi sono un gruppo di malattie caratterizzate dall'accumulo di amiloidosi, ossia una sostanza con precise caratteristiche di laboratorio (eosinofilia, metacromatopsia, colorabilità con il rosso Congo, birifrangenza verde alla luce polarizzata). Questa sostanza è una entità istologica, quindi sono molte le proteine diverse che possono, accumulandosi, dare un quadro di amiloidosi. Si distinguono però soltanto due forme di amiloidosi che danno una neuropatia periferica:

- Neuropatia familiare periferica: dovuta alla mutazione della transtiretina
- Amiloidosi primitiva da deposito di catene leggere di immunoglobuline

In ogni caso la neuropatia è sensitiva con associati gravi segni vegetativi. L'amiloidosi in sé provoca epatomegalia, macroglossia, sindrome nefrosica.

Tramite il riscontro dell'amiloide nel nervo periferico si fa la diagnosi agevolmente.

Crioglobulinemia

Presenza del siero di proteine che precipitano a freddo, in genere IgG o IgM. Ce ne sono diversi tipi, primitive o secondarie, e tutte si associano al fenomeno di Raynaud, porpora distale, artralgie, insufficienza renale per motivi vasculitici.

Circa nel 7-15% dei casi si associa una multineuropatia più accentuata negli arti inferiori, con prevalenti disturbi sensitivi, dolori e disestesie. In altre forme invece i disturbi sono misti motori e sensitivi.

Macroglobulinemia di Waldenström

Forma simile al mieloma in cui si producono IgM monoclonali, ma non si ha l'infiltrazione ossea da parte del clone neoplastico: ci sono invece linfadenopatia, epatosplenomegalia e anemia.

Nel 5-8% dei casi si osserva una neuropatia periferica ad esordio insidioso con prevalenti disturbi sensitivi all'inizio che poi diventa mista sensitivo-motoria. Talvolta assomiglia alla sindrome di Guillain-Barré.

Il quadro a livello non è uniforme, a volte è infiammatorio, altre volte è demielinizzante (se la proteina M prodotta ha attività contro un antigene della mielina).

In altri casi la neuropatia è prodotta dalle crioglobuline circolanti come nella crioglobulinemia.

Gammopatia monoclonale benigna

Serie di condizioni in cui è presente una proteina immunologica nel siero ma senza evidenza di espansione di un clone maligno di plasmacellule: sono frequenti nella popolazione sana (1% dopo i 50 anni), e tali condizioni sono associate nel 6% dei casi da sofferenza del SNP, diversa a seconda del tipo di Ig implicata.

- **IgG:** polineuropatia sensitivo motoria ad andamento cronico, demielinizzante
- **IgA:** dubbio
- **IgM:** produzione di anticorpi contro la mielina che provocano una sindrome demielinizzante, con esordio lento. Frequenti i sintomi sensitivi ditali, con anestesia superficiale e profonda, senza dolore. Si può avere atassia e tremore posturale ed intenzionale. In genere la compromissione motoria è modesta rispetto ai sintomi sensitivi. Si dimostra la demielinizzazione del nervo con le IgM adese alla guaina mielinica e legate alla **glicoproteina legata alla mielina (MAG)**, e si pensa che questo legame porti alla attivazione del complemento e quindi alla successiva distruzione della mielina

Vasculiti

Tutte quante causano interessamento del SNP, in maniera multineuropatica che evolve verso la polineuropatia, o in maniera polineuropatica dall'inizio.

Sono forme prevalentemente assonali e sensitivo-motorie, nelle quali il nervo periferico appare spesso preda di vasculite necrotizzante nelle arteriole e venule nella superficie del nervo (quelli interni sono in genere risparmiati), con infiltrato di cellule monoclonali.

Gli assoni vanno in degenerazione walleriana, e possono esserci aspetti peculiari a seconda del tipo di vasculite.

La prognosi in genere è buona con gli steroidi, l'immunosoppressione la plasmateresi.

NEUROPATIE CARENZIALI, ENDOCRINE, TOSSICHE, INFETTIVE

Polineuropatia alcolica

Forma fra le più comuni; l'alcool non agisce solo direttamente sul SNP con metaboliti come l'acetaldeide, ma si ha anche una serie di carenze vitaminiche. La neuropatia si ha comunque nel quadro della sindrome da alcolismo cronico.

Si tratta in genere di una polineuropatia con prevalente disturbi sensitivi, atassia sensitiva e dolori brucianti o crampiformi; un deficit motorio prevalentemente distale; una compromissione neurovegetativa. Sono presenti segni di denervazione, compromissione dei PDA sensitivi e relativa conservazione della velocità di conduzione motoria, nell'ottica di una degenerazione prevalentemente assonale.

La biopsia del nervo periferico conferma la degenerazione assonale prevalentemente distale.

La sospensione di alcool e l'integrazione dietetica con vitamine specialmente del complesso B sono importante.

Una neuropatia simile si ha anche in corso di Beri-Beri.

Altre neuropatie carenziali

- **Pellagra:** neuropatia sensitivo-motoria nel 50% dei casi
- **Carenza di piridossina:** neuropatia sensitiva.
- **Carenza di B12:** polineuropatia sensitivo motoria che però è oscurata dal tabe dorsale
- **Carenza di vitamina E:** sindrome spinocerebellare già descritta nelle sindromi carenziali
- **Malassorbimento:** polineuropatie sensitivo motorie di variabile entità

Forme endocrine-internistiche

Alcune malattie frequenti si associano a polineuropatie:

- **Ipotiroidismo:** la mixomatosi può provocare sindrome del tunnel carpale
- **Acromegalia:** si sviluppa edema dell'endonervio che può provocare una sindrome del tunnel carpale, oppure una condizione di polineuropatia sensitivo-motoria con spiccati disturbi della sensibilità
- **Sarcoidosi:** malattia in cui si possono avere infiltrazione delle radici nervose e dei nervi cranici da parti dei granulomi

Forme tossiche

Agenti industriali

- **Acrilamide:** polineuropatia sensitivo-motoria con atassia sensitiva e precoce areflessia profonda
- **Esano:** neuropatia dei calzaturieri (vedi)
- **Esteri organofosforici:** assonopatia distale sia nel SNC che nel SNP non dovuta all'inibizione dell'ACH-esterasi (meccanismo degli effetti tossici), ma alla inibizione di una esterasi specifica del SNC. La polineuropatia è tipicamente motoria, con grave atrofia muscolare e meno rilevanti disturbi sensitivi. Si possono associare segni piramidali e spasticità per compromissione della via piramidale
- **Arsenico:** azione lesiva contro la componente assonale del nervo, parestesie e disestesie seguite da grave compromissione motoria dopo 10-20 giorni dall'assunzione
- **Piombo:** polineuropatia quasi esclusivamente motoria con interessamento delle parti più distali degli arti
- **Mercurio:** polineuropatia sensitivo-motoria con grave atassia e compromissione del campo visivo
- **Tallio:** polineuropatia sensitivo motoria con possibile interessamento dei nervi cranici

Farmaci

- **Cisplatino:** neuropatia essenzialmente sensitiva con segni di compromissione dell'acustico, di tipo assonale con degenerazione walleriana
- **Vincristina:** neuropatia con perdita di riflessi profondi, amiotrofia muscolare e compromissione vegetativa. Si ha la degenerazione assonale perché il farmaco si lega alla tubulina e inibisce il trasporto assonale.
- **Clorochina:** polineuropatia sensitivo motoria spesso associata a miopatia
- **Dapsone:** polineuropatia motoria associata ad atrofia ottica
- **Isoniazide:** polineuropatie sensitiva da carenza di vitamina 6, prevenibile
- **Amiodarone:** polineuropatia sensitivo motoria, per il legame irreversibile ai lisosomi che provoca la demielinizzazione dei nervi periferici per accumulo di lisosomi nelle cellule di Schwann.

Neuropatie infettive

Lebbra

Possono essere interessati diversi tronchi nervosi, con quadro di multineuropatia. In genere sono interessati i riflessi profondi (caratteristico), mentre si possono avere disturbi dolorosi violenti che successivamente sono seguiti da perdita della sensibilità e della funzione motoria nei territori di innervazione.

HIV

Durante l'AIDS conclamato possono comparire diverse condizioni di polineuropatia:

- **Sindrome di Guillain-Barré:** precocemente nella infezione primaria, quando non sono ancora presenti gli anticorpi. Il trattamento è positivo, ma poi comunque l'AIDS ti rimane. Del tutto uguale alla forma idiopatica (Vedi)
- **Poliradiculopatia infiammatoria demielinizzante cronica:** prime fasi dell'infezione
- **Poliradiculopatia da infezione opportunistica:** in genere da CMV, con perdita di sensibilità in sede perisacrale, ritenzione urinaria.
- **Polineuropatia sensitiva:** circa nel 30% dei casi avanzati di AIDS.

Malattia di Lyme

Dopo 4 settimane di malattia compaiono in genere dei segni di interessamento del SNP.

- **Neurite craniale:** si ha frequentemente la paralisi periferica del facciale, spesso bilaterale (molto suggestiva di morbo di Lyme o di Guillain-Barré)
- **Radiculopatia:** dolori radicolari che possono essere localizzati preferenzialmente nella sede di puntura dell'insetto, e sono di tipo trafittivo spesso associate a parestesie, a sintomi motori, a perdita di riflessi profondi. Sono molto simili a quelli dell'herpes zoster (specie per la distribuzione radicolare) ma meno intensi
- **Neuropatia periferica:** si manifesta in varie modalità, con parestesie e disestesie diffuse ai quattro arti, rallentamento della velocità di conduzione per compromissione della componente mielinica.

14.5 NEUROPATIE DEMIELINIZZANTI INFIAMMATORIE

Guillain-Barré

Polineuroradiculopatia infiammatoria demielinizzante acuta. Esordisce in genere con un deficit motorio, a distribuzione distale e simmetrica e con rapida evoluzione verso una compromissione diffusa del SNP. Ma dopo un periodo di stazionarietà, torna di regola alla guarigione completa.

E' caratteristica sia per questo decorso clinico in crescendo-decrescendo, sia per la dissociazione albumino-citologica del liquor, che per la compromissione quasi esclusivamente mielinica del nervo periferico.

Incidenza 0,6-2,4 casi/10⁵, frequenza massima fra 50-75 anni (ma in ogni età ci può essere).

Diverse situazioni di natura infettiva (influenza, virus respiratori o GE), o traumatica (vaccinazioni, interventi chirurgici) possono provocare la malattia con un meccanismo di natura molto probabilmente autoimmune.

La malattia si può trasferire fra cavie utilizzando linfociti di animali malati; ci sono anticorpi diretti contro le componenti della mielina adesi in vivo al nervo (IgM), ma non si conosce l'antigene contro il quale si attiva la risposta.

Le caratteristiche patologiche sono la presenza di un infiltrato infiammatorio nel SNP e demielinizzazione segmentale delle fibre nervose, che possono interessare tutti i distretti del SNP.

Le fibre mieliniche sono danneggiate precocemente dai macrofagi, prima a livello del nodo di Ranvier, poi si ha la successiva perdita della mielina a livello di un internodo, e quindi la degenerazione segmentale. Nei casi dove la demielinizzazione è grave, si associa anche una degenerazione walleriana dell'assone.

Clinicamente esordisce con ipostenia agli arti inferiori che si estende in senso craniale (più raramente in contrario, o esordio ai nervi cranici); nel 17-33% dei casi può comparire anche una ipostenia dei muscoli respiratori con necessità di ventilazione assistita.. Le turbe della sensibilità sono molto frequenti, ma i disturbi sono meno accentuati del deficit motorio.

Si ha una ipostenia e areflessia profonda, e a volte anche modesta ipotrofia muscolare. In genere il quadro clinico si instaura in due-quattro settimane, e perdura in maniera invariata per qualche altra settimana. Possono comparire anche segni autonomici e una modesta ipertensione liquorale.

Criteri diagnostici

Criteri indispensabili:

- Ipostenia progressiva in almeno due arti (di grado variabile=
- Areflessia profonda

Criteri fortemente indicativi

- Progressione che si completa in 4 settimane dall'esordio
- Simmetria

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Scarsità dei disturbi sensitivi • Interessamento dei nervi cranici • Miglioramento clinico dopo 2-4 settimane di stato e recupero completo • Turbe autonome • Assenza di febbre • Tutti questi criteri possono decorrere comunque in maniera atipica • Liquor: <ul style="list-style-type: none"> ○ Proteinorachia dopo la prima settimana ○ Cellularità inferiore a 10/mm³ • EMG: <ul style="list-style-type: none"> ○ Velocità di conduzione rallentata, o blocco di conduzione motoria ○ Aumento delle latenze distali fino a 3 volte il normale ○ Alterazioni dell'onda F |
| <p>Elementi di dubbio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asimmetria persistente • Turbe sfinteriche all'esordio o persistenti • Cellularità nel liquor >50/mm³ con PMN |
| <p>Esclusione della diagnosi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polineuropatia da esano o da piombo • Diagnosi di porfiruria • Difterite • Turbe esclusivamente sensitive • Diagnosi di poliomielite, botulismo, neuropatia tossica |

La malattia recupera completamente in oltre l'80% dei casi, ma si può avere comunque una mortalità del 3-6% per paralisi respiratoria e nel 5% si hanno deficit gravi e invalidanti.

Segni prognostici negativi sono:

- Rapido e grave deficit motorio diffuso
- Insufficienza respiratoria
- Assenza di segni di miglioramento entro 3 settimane

Possibilità di recidiva: 3-5%

La **terapia** con plasmateresi si è dimostrata importante specie nei primi giorni; non ha gravi complicazioni ma è comunque consigliabile farla con attenzione nei pazienti con gravi cardiopatie.

Si possono anche dare Ig endovena ad alto dosaggio (0,4g/Kg/die per 5 giorni), che funzionano probabilmente perché nel pool di Ig iniettate ve ne sono alcune che adsorbono gli Ab.

In uno studio pilota l'associazione delle Ig con gli steroidi ha dato buoni risultati.

Poliradiculopatia infiammatoria demielinizante cronica (PIDC)

E' in pratica la forma cronica della Guillain-Barré. Forma ricorrente, sensibile agli steroidi, che ha anch'essa una compromissione radicolare e periferica, prevalentemente mielinica e origine infiammatoria, ma con esordio subacuto, peggioramento dei sintomi per oltre due mesi, decorso recidivante o anche lentamente progressivo.

Oltre all'infiltrato infiammatorio si associano anche segni di cronica demielinizzazione-rimielinizzazione.

E' considerata immunitaria ma ancora non è stato identificato l'antigene dalla mielina che scatena la risposta.

Può colpire a tutte le età, senza differenza di sesso, e non si associa ad infezioni precedenti; non è la cronicizzazione di un episodio di GB, ma una entità a se.

Il sintomo più rilevante è in genere la compromissione motoria, ma anche la perdita di sensibilità è piuttosto importante, e quindi si ha una poliradiculopatia sensitivo-motoria.

I nervi cranici sono meno interessati che nella GB, ma sono coinvolti.

Il peggioramento dei sintomi prosegue oltre 8 settimane, e si ha in genere un decorso con remissioni e ricadute che tendono ad essere più gravi dell'episodio iniziale. Il decorso complessivamente può essere monofasico, lentamente peggiorativo, a gradini, o progressivo, ma nel complesso la prognosi è grave:

- Guarigione completa: 4%
- Deficit parziali: 60%
- Deficit gravi ma paziente autonomo: 8%
- Sedia a rotelle: 28%
- Decesso: 11%

Si hanno elementi diagnostici caratteristici:

- **EMG:** velocità ridotta e blocchi di conduzione motoria, latenza di onda F, diminuzione dei potenziali d'azione sensitivi
- **Liquor:** proteine in genere elevate parecchio,
- **Biopsia:** necessaria per la diagnosi, indica un cronico processo di demielinizzazione e remielinizzazione, con infiltrati infiammatori ed edema dell'endonevrio. Le cellule di Schwann proliferano a buccia di cipolla.

La terapia steroidea è in genere efficace ed è in grado di produrre un miglioramento significativo dopo alcune settimane dopo 60-100 mg al giorno, successivamente scalando a 40-50 mg a giorni alterni, dopo un mese di terapia.

La plasmateresi e le Ig agli stessi dosaggi che nella GB sono efficaci.

Neuropatia motoria multifocale (NMM)

Neuropatia rara che assomiglia molto all'amiotrofia spinale, ma a differenza di quella è curabile efficacemente. L'età di esordio è variabile ma in genere si ha nell'età adulta (anche se ci sono casi pediatrici).

Si ha una ipostenia muscolare a decorso lentamente progressivo, anche di molti anni, in genere simmetricamente alle estremità distali degli arti (di più i superiori). I riflessi sono diminuiti o assenti nelle sedi affette, e spesso c'è atrofia e fascicolazioni.

Anche ad un esame accurato, la sensibilità appare completamente risparmiata.

La velocità di conduzione dei tronchi sensitivi è in genere normale, mentre sui tronchi nervosi motori ci sono blocchi di conduzione; l'onda F è a volte prolungata.

La biopsia del nervo surale è del tutto normale.

Non risponde alla terapia steroidea o alla plasmateresi, ma è efficace invece la terapia IgG ad alto dosaggio, o la ciclofosfamide (3mg/m³ frazionate per 5 giorni) e successivamente a dosaggi minori, per OS.

CAP 15 PATOLOGIA DEI NERVI CRANICI

15.1 NERVO OLFATTORIO

L'epitelio funzionale nell'uomo si trova solo nella parte alta del setto nasale: dal recettore periferico le fibre nervose attraversano la lamina cribrosa dell'etmoide, sulla cui superficie interna c'è un ganglio sensitivo detto bulbo olfattorio; questo è un organo pari. Da qui il II neurone di senso emette un fascio (tratto olfattorio) che appena uscito dal bulbo si divide in due, la stria olfattoria mediale e quella laterale: la prima va nella corteccia olfattoria primaria (amigdala e giro ippocampale), mentre quelle mediali vanno alla corteccia olfattoria del lato opposto, e quindi l'innervazione è crociata.

La corteccia olfattoria è poi connessa con il sistema limbico.

Semeiotica

L'odorato deve essere valutato in associazione con il gusto, in quanto permette di riconoscere le sfumature del sapore dei cibi al di là dei quattro sapori principali (amaro, dolce, salato, acido).

Si usa far inalare alcune sostanze odorose a livello di ciascuna narice separatamente e si dà una valutazione empirica.

Vengono usati normalmente caffè, menta, canfora, petrolio, muschio artificiale.

Patologia

Iposmia e anosmia

- **Congenite:** negli albinici (manca il pigmento olfattorio) e in individui con la mancanza congenita del nervo
- **Riniti e sinusiti:** transitori, ripetere l'esame ad esaurimento della patologia
- **Eventi traumatici:** lesioni del bulbo olfattorio o delle vie nervose
- **Compressione:** meningiomi della doccia olfattoria, tumori del lobo frontale, del chiasma, idrocefalo ostruttivo
- **Atrofia:** dopo la meningite o la tabe dorsale

Iperosmia

In genere viene associata a turbe vegetative tipiche ad esempio della prima gravidanza, ma anche all'epilessia (episodio focale).

Parosmia

Vengono percepiti dal paziente odori sgradevoli e forti (allucinazioni olfattive) tipiche delle "crisi uncinate" ed indicano in genere la presenza di un tumore del lobo temporale che comprime il giro ippocampale: l'odore in questo caso è intrinseco (il paziente lo riferisce a sé) e comunque non ha la connotazione di "fatto apposta per infastidire il paziente" che si rileva nelle crisi schizofreniche.

Molto spesso i disturbi dell'odorato si riflettono anche sul gusto.

15.2 NERVO OTTICO

Anatomia delle vie nervose ottiche

Il nervo ottico è una estroflessione cerebrale dato che la retina è in realtà una evaginazione dell'emisfero cerebrale, formata da cellule nervose organizzate nei 10 strati. Le cellule del VI strato da un lato hanno dendriti che contattano i recettori visivi, dall'altro fibre assoniche che si mettono in contatto con i neuroni dell'VIII strato. Da qui le fibre assoniche escono dalla retina in corrispondenza di una regione detta "macula cieca" a causa del fatto che tali assoni si organizzano nel nervo ottico.

Il nervo ottico corre posteriormente e attraversa l'orbita nel forame ottico, dove a circa 1 mm di distanza dal bulbo è accompagnato dall'**arteria oftalmica**. Poi, dorsalmente alla sella turcica si unisce con il nervo del lato opposto nel chiasma.

Il chiasma è una struttura delicata che contrae importanti rapporti:

- Con la sella turcica
- Con l'ipofisi e il peduncolo ipofisario

- Lateralmente passano le carotidi interne e con le cerebrali anteriori che passano sopra al chiasma stesso

Nel chiasma le fibre nasali di ogni retina si scambiano e raggiungono la corteccia visiva controlaterale. Dal chiasma partono i tratti ottici diretti al corpo genicolato laterale, e una piccola parte al collicolo superiore e al tetto del mesencefalo (vedi riflesso pupillare).

Il corpo genicolato laterale è un centro visivo primario, che proietta le radiazioni ottiche alla corteccia occipitale striata (area 17).

Rappresentazione retinotopica

Esiste una localizzazione “retinotopica” su tutto il percorso delle vie nervose ottiche, dalla retina alla corteccia. Già nel nervo ottico le fibre infatti si dispongono in fasci distinti:

- Fibre della macula (centrale)
- Fibre temporale (laterale)
- Fibre nasali (mediali)
- Quadrante inferiore (inferiore)
- Quadrante superiore (superiore)

Dopo il chiasma, le fibre nasali di un nervo ottico corrono nella regione mediale del tratto ottico dell'altro lato.

Anche le fibre della macula si dividono a metà al chiasma: quelle della parte nasale della macula si incrociano con le corrispondenti dell'altro lato.

Infine nel chiasma si incrociano anche le **fibre per il riflesso fotomotore**, che è quindi controlaterale.

Nel corpo genicolato queste fibre subiscono una rotazione di 90° in senso orario (quindi quelle superiori diventano mediali, le mediali inferiori e così via).

Nelle radiazioni ottiche c'è una porzione inferiore che contiene le fibre inferiori, una superiore per quelle superiori, e una centrale per quelle maculari.

Vascularizzazione

Il nervo ottico è irrorato dall'oftalmica (carotide interna) finché decorre nell'orbita, mentre nel breve tratto intracranico riceve rami dalla cerebrale e comunicante anteriore.

Il chiasma è irrorato dalla carotide interna con appositi rami e dalle arterie del poligono di Willis con molte variazioni, il tratto ottico dall'arteria coroidea anteriore, il corpo genicolato dalle due coroidi anteriore e posteriore, le radiazioni ottiche dall'arteria cerebrale media e dalla cerebrale posteriore.

La corteccia striata dalla cerebrale posteriore e media (in maniera collaterale).

Semeiotica della funzione visiva

Acuità visiva

Tavole ottometriche internazionali: l'acutezza visiva viene data dal rapporto fra la distanza a cui un soggetto legge la lettera e quella a cui dovrebbe leggerla un occhio normale. Bisogna però prima correggere gli errori di rifrazione e di opacità.

Campo visivo

La metà nasale della retina proietta alla corteccia controlaterale. La valutazione perimetrica del campo visivo può essere fatta empiricamente ponendosi davanti al soggetto e guardandolo negli occhi muovere oggetti al limite del proprio campo visivo, chiedendogli se li vede anche lui.

Oppure con metodi più accurati, come la **campimetria di Goldmann**:

La campimetria perimetrica può essere eseguita in due modi, cinetica o statica.

→ La campimetria cinetica consiste nello stimolare con una luce di intensità fissa e dimensione nota il campo visivo del paziente (detta **mira**), partendo dalla periferia e dirigendosi verso il centro da tutte le direzioni dello spazio; vengono segnati i punti in cui il paziente percepisce lo stimolo luminoso, e quindi tracciata una linea detta **isottera** (linea che unisce i punti con la stessa sensibilità).

La parte centrale del campo visivo, essendo fisiologicamente molto più sensibile, viene valutata con una luce più piccola e meno intensa.

In questa maniera si ottiene un tracciato in cui sono evidenziate le zone che vedono e le zone che non vedono uno stimolo di intensità convenzionale.

Infine, in posizione paracentrale c'è una macchia scura fisiologica che è la proiezione sul campo visivo della macula retinica.

Questo metodo si chiama anche **perimetro cinetico di Goldmann**, ed ha il vantaggio di essere piuttosto rapido, mentre ha lo svantaggio di essere operatore dipendente per la velocità con cui si muove la **mira**, e la perdita dell'allineamento fra l'occhio dell'operatore e quello del paziente.

→ La campimetria statica o automatica è stata messa a punto proprio per ovviare a questi svantaggi. Si basa sul principio che le prime compromissioni del campo visivo si rendono evidenti attorno ai 30° di settore circolare; il paziente fissa una cupola luminosa sempre sul centro e su questa cupola si accendono delle luci di intensità e posizione randomizzate. Il paziente segnala quando le percepisce. In questo modo la precisione è maggiore, e i risultati più veritieri perché è molto più facile per il paziente seguire la mira in movimento dell'esaminatore piuttosto che percepire le lucine causali del sistema computerizzato. Infatti esiste un sistema oculare di fissazione automatica basato sulla pupilla che non funziona se l'occhio non è in asse con la luce.

I deficit che si rilevano con questo tipo di esami sono gli **scotomi** (lacune di un settore del campo visivo positive (il soggetto si rende conto del deficit come una "macchia nera") o negative (il soggetto semplicemente non vede in quel punto), e le **emianopsie**.

Esame oftalmoscopico

Di importanza fondamentale per evidenziare papilla da stasi, alterazioni della retina, del nervo ottico e dei vasi. Si deve valutare:

- Colore della papilla ottica (grigia = atrofia, rossa = edema, rosa = normale)
- Margini: sfumati o non percepibili nella papilla da stasi, infossati nell'atrofia
- Superficie papillare: piana normalmente, incavata nel glaucoma, ombelicata nell'ipertensione endocranica
- Stato dei vasi
- Periferia del fondo oculare: depositi e lesioni varie

Patologia del nervo ottico

Neurite ottica

Processo infiammatorio del nervo ottico. Si distingue in una forma **bulbare** (anteriore al punto di penetrazione dell'arteria centrale retinica nel suo contesto) e **retrobulbare** (posteriore a questo punto).

Solo nel caso della prima forma si potranno rilevare delle alterazioni all'oftalmoscopio per contemporanea alterazione della vascolarizzazione della papilla e della retina.

Neurite bulbare:

- Dolore all'interno dell'occhio esacerbato dalla pressione
- Diminuzione rapida dell'acutezza visiva
- Papillite e atrofia ottica

Le cause sono usualmente non neurologiche (infezioni dei seni paranasali, dell'orbita eccetera)

Neurite retrobulbare:

deficit grave del campo visivo con oftalmoscopia normale per lungo tempo (poi atrofia soprattutto della porzione centrale). La campimetria visiva inizia sempre con uno scotoma centrale,

Le cause sono molte (infiammazioni locali intracraniche, malattie demielinizzanti, tossiche, neurite ottica ereditaria) e l'esame neurologico si impone.

Papilla da stasi

Aspetto oftalmoscopico caratterizzato da:

- Iperemia della papilla
- Dilatazione e tortuosità delle vene
- Sfumatura dei margini e protrusione

La causa è l'**aumento della pressione endocranica**, ma anche altre malattie che si devono valutare nella diagnosi differenziale (sinusiti, discrasie ematiche, varie condizioni neurologiche e meno) quindi non è un segno esclusivo ma induce un forte sospetto.

Atrofia del nervo ottico

Abbassamento dell'acutezza visiva fino alla cecità, riduzione concentrica e progressiva del campo visivo, scolorimento progressivo della papilla fino a che essa si presenta come un disco bianco rimpicciolito.

La pupilla diventa miotrica, il riflesso alla luce si indebolisce e alla fine scompare del tutto.

L'atrofia ottica può essere primitiva quando non vi siano malattie del fondo dell'occhio (e queste in genere sono le cause neurologiche, come il tabe dorsale, la SM, l'atrofia ottica ereditaria di Leber, le intossicazioni e i tumori, i traumi del nervo ottico, i tumori neurologici che lo comprimono).

Le cause secondarie sono invece forme infiammatorie, glaucoma, edema papillare.

Diagnosi topografica di lesione delle vie ottiche

Nervi ottici

La resezione completa di un nervo ottico (1) determina ovviamente una cecità unilaterale dell'occhio corrispondente: la lesione di una parte di nervo ottico determina uno scotoma nella zona corrispondente alle fibre lesionate.

Chiasma

Nella parte anteriore del chiasma (3) si realizzano a volte lesioni con andamento dall'alto verso il basso dovute alla compressione da parte di tumori sellari: in questo caso si perdono le fibre nasali che si incrociano con emianopsia bitemporale.

Invece lesioni del tratto posteriore del chiasma può interessare invece le fibre nasali della macula soltanto, che si incrociano più dorsalmente, con una emianopsia bitemporale limitata alla regione dorsale.

Se invece viene compressa la parte laterale del chiasma si può avere l'interessamento delle fibre temporali di un occhio e nasali dell'altro, e avremo una lesione esattamente uguale a quella della compromissione del tratto ottico (4)

La compressione bilaterale del chiasma invece determina la disfunzione delle fibre temporali di entrambi gli occhi con emianopsia binasale.

Tratto ottico

Ogni lesione del tratto ottico (4) determina in ogni occhio un deficit di mezzo campo visivo controlaterale alla lesione: infatti nell'occhio dalla parte della lesione sarà compromesso il campo visivo nasale (per lesione delle fibre temporali), nell'occhio dall'altra parte le fibre interessate saranno quelle nasali (che si sono incrociate) e quindi il deficit è temporale. **A differenza delle lesioni dei corpi genicolati**, i deficit del campo visivo non sono congrui, ossia non c'è sovrapponibilità fra il deficit di un occhio e dell'altro come contorni e dimensione. In genere si tratta di patologie tumorali, raramente sindromi demielinizzanti.

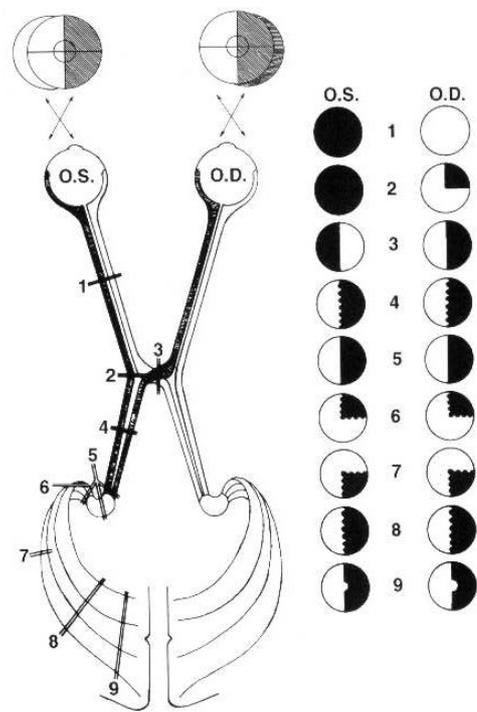
Corpo genicolato laterale

Na lesione totale del corpo genicolato (5) provoca una emianopsia controlaterale omonima uguale a quella del tratto ottico, ma a contorni sovrapponibili (congrua).

Radiazioni ottiche

Lesioni limitate (6) e (7) possono dare lesioni a quadranti corrispondenti nei due campi visivo. Lesioni più estese (8) e (9) possono provocare emianopsie bilaterali omonime complete ma in genere con **risparmio della visione maculare** (9).

Corteccia visiva



La lesione completa provoca una emianopsia bilaterale omonima con risparmio della visione maculare solo se è conservato il polo posteriore della corteccia visiva.

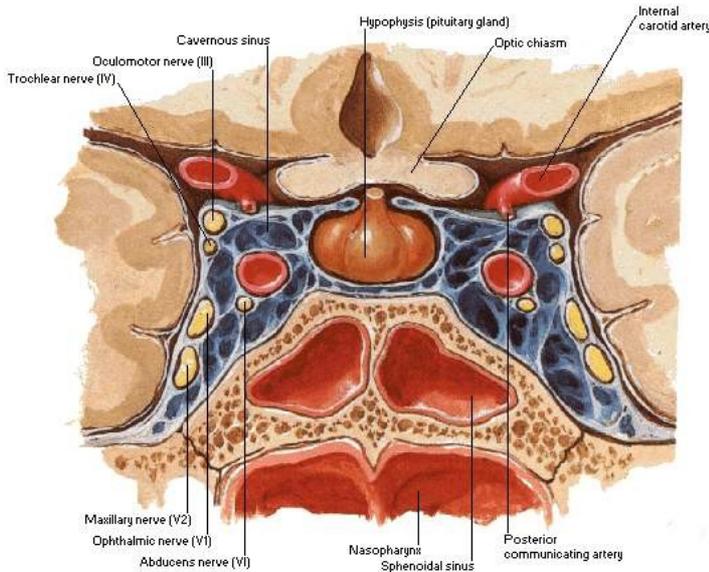
Spesso la macula viene risparmiata perché la sua area è molto grande, e ha una duplice vascolarizzazione e rappresentazione.

Se viene lesa solo la porzione anteriore della corteccia visiva, avremo una perdita del campo visivo periferico con conservazione della visione binoculare (visione “a cannocchiale”).

15.3 NERVI OCULOMOTORI (III, IV, VI)

Vengono trattati nello stesso paragrafo perché la loro funzione riguarda la motilità oculare.

Anatomia



Nervo oculomotore (III paio)

Il nucleo del III sta nel collicolo superiore, dietro l'acquedotto, medialmente ai fasci del lemnisco mediale. E' formato da una parte mediale impari affiancata da due parti laterali, pari. Sopra alla parte mediale giacciono i due nuclei accessori di Edinger-Westphal.

Le funzioni sono:

- **Nuclei laterali (principali):** fibre motorie per elevatore della palpebra superiore, retto superiore, mediale, inferiore, obliquo inferiore
- **Nucleo accessorio (EW):** fibre per la costrizione della pupilla e per l'accomodazione
- **Nucleo mediale (di Perlia):** forse in

rapporto con il controllo della convergenza

Un unico fascio di fibre esce quindi dal nucleo del III e attraversano il nucleo rosso e la sostanza nera, raggiungono la fossa cranica posteriore dove decorrono fra l'arteria cerebrale posteriore e la cerebellare posteriore. Fanno un lato del poligono del Willis dall'esterno (quello corrispondente alla comunicante posteriore) ed entrano nel seno cavernoso, dove si trovano nella parte superiore laterale vicino alla carotide interna, al di sopra del IV e del VI paio.

Entra nell'orbita attraverso la fessura sfenoidale superiore e si divide in due branche, che si distribuiscono ai muscoli innervati. La branca inferiore dà anche un ramo per il ganglio ciliare, e da qui partono le fibre motorie della pupilla.

Nervo trocleare (IV paio)

Il nucleo si trova nel collicolo inferiore, subito sotto ai collicoli mediali. E' l'unico nervo che emerge dorsalmente dal tronco. E' un nervo motorio soltanto per il muscolo obliquo superiore, la cui azione porta il globo oculare a guardare lateralmente e in alto (posizione patetica, da cui l'altro nome del nervo).

Le fibre si portano dorsalmente, si incrociano sulla linea mediana dell'acquedotto, emergono dorsalmente circondando il peduncolo cerebrale e si portano ventralmente raggiungendo il seno cavernoso dove decorrono al di sotto del III paio. Dopo aver attraversato la fessura sfenoidale si portano al muscolo obliquo superiore o trocleare.

Nervo abducente (VI paio)

Il nucleo è situato nel tegmento del ponte, a livello del pavimento del IV ventricolo, coperto dalle fibre del facciale, separato dalla linea mediana del fascicolo longitudinale mediale. Si trova insomma attorno al punto in cui il facciale fa il suo ginocchio.

Il nervo abducente è il più lungo nervo cranico, e inizialmente passa lateralmente alle piramidi, emergendo nella fossa media dove passa nello spazio epidurale nella parte basilare dell'osso occipitale, e penetra nella

parete laterale del seno cavernoso Entra nell'orbita dalla fessura orbitale superiore e va al muscolo retto laterale.

Semeiotica

Palpebre

Ricercare presenza di una **ptosi** (escludendo traumi ed ematomi della palpebra), dovuta a insufficienza dell'elevatore che può dipendere da:

- Lesione del tegmento mesencefalico
- Sindrome da compressione nel seno cavernoso (aneurismi, tumore parasellare)
- Processo intraorbitario che lede le porzioni distali del terzo

Una paralisi del simpatico cervicale (S. di Bernard-Horner) non provoca una vera e propria ptosi ma un restringimento della palpebra per atonia del muscolo tarsale.

Le forme di ptosi bilaterale sono in genere dovute a:

- Miopatia
- Miastenia gravis
- Neuropatie metaboliche rare

Invece al contrario l'allargamento della rima palpebrale superiore si verifica nell'**irritazione del simpatico** assieme ad esoftalmo e midriasi (sindrome di Pourfur du Petit) o nel gozzo.

Pupilla

Il diametro pupillare varia da 2,5 a 4 mm: sotto al 2,5 si parla di miosi, al di sopra di 6mm di midriasi. Il contorno deve essere circolare e regolare. Entrambe le pupille devono essere dello stesso diametro (**isocoria**) e dello stessa forma circolare (**isociclia**).

→ **Riflesso fotomotore**

La reattività pupillare alla luce è valutata ponendo il soggetto in una stanza poco illuminata e dopo 5 minuti puntando sull'occhio del soggetto una luce improvvisa. Si ha una costrizione della pupilla illuminata e identica costrizione consensuale nell'occhio non illuminato, anche se protetto dalla luce.

La via afferente di questo riflesso è quella parte di via ottica che invece di andare al corpo genicolato laterale si portano ai collicoli superiori e da qui al nucleo di Edinger-Westphal. Queste fibre in parte si incrociano nel chiasma. Da qui partono fibre che, omo e controlateralmente, si dirigono nella branca del III, da qui al ganglio ciliare e tramite i nervi ciliari brevi raggiungono il muscolo costrittore della pupilla.

Ne deriva che:

- La lesione unilaterale afferente dell'arco riflesso provoca assenza della risposta delle due pupille se l'occhio leso è illuminato, normale riflesso se è illuminato l'altro
- La lesione unilaterale efferente dell'arco riflesso provoca assenza della risposta solo nell'occhio dal lato della lesione.

Quando il riflesso alla luce non si evoca con le tecniche normali, ma soltanto in particolari condizioni come nella camera oscura, allora si parla di pupilla tonica o pupillotonia. Questa condizione è in genere unilaterale e la pupilla alterata ha diametro maggiore di quella sana.

→ **Funziona dilatatoria**

Il tono della pupilla è governato da un riflesso dilatatore (che risponde al dolore) e da un tono corticale (probabilmente responsabile alla dilatazione nell'eccitazione psichica). La parte afferente di questo riflesso non è nota.

Il neurone efferente primo è ipotalamico, che scende senza incrociarsi fino alle cellule della colonna intermedio laterale di Budge, nel midollo fra C8 e T1. Da qui il secondo neurone manda un assone che percorre senza fare sinapsi la via del simpatico cervicale attraversando i gangli cervicali inferiore e medio, e fa sinapsi sul superiore. Questo manda fibre tramite il nervo carotideo interno, il plesso simpatico cavernoso e infine la branca nasociliare del V fino al muscolo dilatatore della pupilla.

→ **Accomodazione e convergenza**

Si invita il paziente a fissare un oggetto a qualche decina di metri, e poi un dito a 20-25 cm: la visione da vicino provoca costrizione pupillare e contemporanea riduzione della curvatura del cristallino che ne aumenta il potere convergente.

Il riflesso va dalla retina alla corteccia striata (visiva), e da qui la branca afferente va al nucleo di Perlia (parte mediana del nucleo del III). Da qui parte la branca efferente che viaggia con il III paio e raggiunge il muscolo ciliare e il costrittore o sfintere dell'iride.

Poiché le vie finali del riflesso alla luce e di quello di accomodazione sono distinte, si può avere una abolizione del primo e conservazione del secondo (segno di Argyll-Robertson) che è tipico della neurosifilide (spesso è bilaterale, ma non necessariamente)

→ **Reazione al dolore.**

Il dolore piuttosto intenso ha effetto sulla pupilla provocando una dilatazione tramite le vie cilio-spinali.

→ **Farmaci**

I colinergici o i simpaticolitici la costringono, i simpaticomimetici o i parasimpaticolitici la dilatano. Questo può essere utilizzato nella così detta "prova dei colliri" per capire se una disfunzione è da iperattività simpatica o deficit del parasimpatico, e cose del genere.

Miosi o midriasi si associano a diverse sostanze psicostimolanti che possono provocare il coma.

Motilità oculare

| NERVO | MUSCOLO | EFFETTO PRIMARIO | EFFETTO SECONDARIO |
|-------|-------------------|-------------------|------------------------------------|
| III | Retto superiore | Elevazione | Rotazione interna, lieve adduzione |
| | Retto inferiore | Abbassamento | Rotazione esterna, lieve adduzione |
| | Retto mediale | Abduzione | |
| | Obliquo inferiore | Rotazione esterna | Elevazione e lieve abduzione |
| IV | Obliquo superiore | Rotazione interna | Abbassamento |
| VI | Retto laterale | Abduzione | |

I muscoli lavorano a coppie, permettendo di far cadere l'immagine in punti corrispondenti nelle due retine (visione stereoscopica), e inoltre esiste un controllo superiore sul movimento oculare che permette ai muscoli coniugati di ogni occhio di ricevere in ogni istante gli stessi ordini, e agli antagonisti l'ordine opposto (legge di Hering).

Esistono due sistemi centrali di controllo dei movimenti oculari:

- Sistema per i movimenti di versione: media tutti i movimenti coniugati e quelli vestibolo-oculari
- Sistema per i movimenti di vergenza: media tutti i movimenti non coniugati

→ I movimenti si possono distinguere in 3 categorie:

- **Rapidi o saccadici:** movimenti volontari di fissazione dello sguardo in un punto, verso la sorgente di un suono eccetera.
- **Lenti di inseguimento:** movimenti di inseguimento di un oggetto che si muove, mira per tirare con un'arma,
- **Di vergenza:** movimenti di convergenza oculare che portano l'immagine a cadere in punti corrispondenti della retina, e sono indispensabili per la visione stereoscopica

Questi movimenti mantengono il bersaglio nella fovea, e sono aiutati anche da **movimenti vestibolari** che mantengono la fovea orientata durante la rotazione del capo, **movimenti optocinetici** che orientano la fovea durante le rotazioni prolungate del capo. Entrambi questi movimenti fanno la stessa cosa, ma i primi si orientano con informazioni vestibolari, i secondi con le informazioni visive.

→ I movimenti **saccadici** sono sotto il controllo dell'area prefrontale 8, detta anche **oculogira**, la cui stimolazione determina movimento coniugato degli occhi verso il lato opposto; se lesa, provoca deviazione degli occhi verso il lato della lesione e impossibilità di deviare lo sguardo dall'altra parte. Da quest'area scende una via per la sostanza reticolare del ponte dove ci sono un nucleo per i movimenti orizzontali (vicino

al nucleo del VI) e uno per i movimenti verticali, e una via che segue il fascio cortico-bulbare e innerva i nuclei oculomotori omo e controlateralmente. I centri reticolari che si occupano dei movimenti saccadici ricevono anche dalle vie vestibolari e dal collicolo superiore.

I nuclei vestibolari scaricano sia ai nuclei oculomotori, a quelli reticolari per i movimenti saccadici e al midollo spinale tramite una via detta **fascicolo longitudinale mediale**. Le fibre di pertinenza vestibolare di questo fascicolo vanno ai nuclei motori del III, IV e VI, e ai motoneuroni spinali dei primi segmenti cranici. Queste connessioni consentono il controllo dei movimenti coordinati di occhi, capo e collo, e correlano la funzione vestibolare con i movimenti saccadici.

Oltre a questo, nel fascicolo longitudinale mediale si scarica anche una piccola componente proveniente da due nuclei di connessione fra il **sistema extrapiramidale** e il controllo dei movimenti oculari, e delle componenti **internucleari** che servono per sincronizzare e mettere in rapporto i vari nuclei fra loro.

→ I movimenti di **inseguimento** richiedono invece l'attività del cervelletto e della corteccia. Le aree implicate sono soprattutto la corteccia striata e l'area temporale; queste aree si collegano alla porzione dorso-laterale del ponte e quindi al flocculo cerebellare e al ponte.

→ I movimenti di **verggenza** sono a livello mesencefalico, e dipendono da neuroni localizzati nella regione dell'oculomotore.

→ Infine ci sono diversi riflessi che generano movimenti oculari in relazione alla sensibilità visiva, acustica, propriocettiva e dalle vie spinali ascendenti.

- Di fissazione: vie visive → area striata → collicolo superiore → regione pretettale → nuclei dei nervi cranici oculari
- Riflessi cocleare: vie acustiche → oliva superiore → lemnisco laterale → collicolo inferiore
- Riflessi labirintici: vie del fascicolo longitudinale mediale viste prima
- Riflessi tonici del collo e di raddrizzamento

Patologia della motilità oculare volontaria

L'alterazione della motilità oculare volontaria impedisce la corretta corrispondenza delle immagini sulla retina e quindi si ha diplopia (riferita a volte come vedere male o annebbiato. La diplopia ovviamente scompare chiudendo un occhio, ma si può avere diplopia monoculare per le seguenti cause:

- Alterazioni dell'indice di rifrazione dell'occhio (cataratta, lussazione cristallino, cheratocono...)
- Oscillopsia monoculare in corso di nistagmo
- Forme psicogene

La diplopia si vede anche a riposo per prevalenza del muscolo antagonista, oppure facendo inseguire una mira al paziente con lo sguardo. Si distinguono:

- Diplopia omonima: quando sono paralizzati gli abducenti e si ha rotazione interna dell'occhio. L'immagine falsa è dallo stesso lato dell'occhio lesa.
- Diplopia crociata: sono paralizzati gli adduttori, l'occhio è ruotato all'esterno e l'immagine falsa è dalla parte opposta dell'occhio lesa.

Per forme lievi di diplopia bisogna usare test particolari. Si può ad esempio identificare la posizione dello sguardo per cui il paziente ha massima diplopia (la diplopia si aggrava quando il paziente guarda nella direzione del muscolo paralizzato), oppure identificando quale occhio produce l'immagine falsa (meno nitida e più incerta) chiudendone uno alla volta. Il capo può essere inclinato cercando di compensare la diplopia.

Un esempio: paziente ha diplopia. La posizione in cui la diplopia è massima è guardando lateralmente a sinistra. I muscoli implicati in questo sono il retto mediale di destra e il laterale di sinistra. Per capire quale dei due muscoli è implicato si chiudono alternativamente gli occhi: chiudendone uno scompare l'immagine "falsa", meno nitida, quindi quello è l'occhio implicato.

Le cause neurologiche di diplopia sono in genere la lesione dei nervi oculomotori. Il terzo paio è colpito nel 50% dei casi, il VI nel 40%, il trocleare solo nel 10% restante.

Altre cause di diplopia sono:

- **Muscolari:**
 - Miastenia gravis

- Miopatia tireotossica
- Miosite oculare
- Distrofia muscolare
- **Nucleari:**
 - Ischemia (rami penetranti paramediani dell'arteria basilare)
 - Tumori (gliomi del tronco o metastasi)
 - Infiammazioni (sclerosi a placche)

→ III paio

La sintomatologia è ampia per il gran numero di muscoli innervati. Si ha ptosi, oftalmoplegia in midriasi non reattiva alla luce, paralisi del retto superiore, inferiore, mediale e dell'obliquo inferiore.

L'occhio devia verso l'esterno (azione del VI). In genere la lesione del nervo si differenzia bene dalla lesione centrale, che in genere non interessa tutti i muscoli innervati e, data la vicinanza dei due nuclei controlaterali, presenta deficit su entrambi gli occhi: soprattutto la ptosi è rara e tardiva nelle lesioni centrali.

Anche il IV nervo può sembrare deficitario ma in realtà il deficit di funzione dell'obliquo superiore che si può riscontrare dipende dal fatto che questo muscolo agisce male quando l'occhio è abdotto.

Nelle paralisi parzialmente guarite si possono anche verificare fenomeni di associazione per via che durante la rigenerazione si ha sovrapposizione delle fibre: allora ad esempio durante la convergenza dello sguardo si può avere sollevamento della palpebra (fenomeno dell'altalena).

Cause:

- **Oftalmoplegia diabetica** (è risparmiata la motilità pupillare; può essere sufficiente anche una intolleranza al glucosio)
- **Lesioni nucleari:**
 - Infarti
 - Malattia demielinizzanti
 - Tumori
- **Lesioni delle fibre all'uscita dal nucleo:** infarti (sindromi alterne mesencefaliche) e raramente tumori
- **Lesioni a livello interpeduncolare:** aneurismi, meningiti, traumi, emorragie
- **Lesioni nel seno cavernoso:** aneurismi, tumori (meningiomi, tumori della sella)
- **Lesioni a livello dell'orbita:** traumi e tumori
- **Emorragia subaracnoidea:** può dare paralisi intrinseca risparmiando la motilità volontaria (contrario del diabete).

In tutti i paziente con pupilla normale devono essere eseguiti test per la distrofia e per la tireotossicosi.

→ IV paio

Produce una deviazione verso l'alto e l'interno, con impossibilità di ruotare l'occhio verso il basso. Posizione di compenso: testa piegata sulla spalla e mento in avanti: grave difficoltà nell'orientare lo sguardo scendendo le scale.

Il nervo si decussa a livello del velo midollare, quindi lesioni dei nuclei o prima del velo provocano la paralisi opposta alla lesione, viceversa lesioni più periferiche.

La paralisi del IV è rara, e le cause sono spesso i traumi, ai quali il IV è molto vulnerabile.

- Trauma cranico (può essere bilaterale)
- Diabete (specie negli anziani)
- Infarti
- Patologia del seno cavernoso
- Patologia della fessura orbitaria
- Patologia dell'orbita

→ VI paio

Provoca uno strabismo convergente orizzontale ed impossibilità a ruotare l'occhio verso l'esterno. Il decorso lungo del VI lo mette a rischio frequentemente per traumi e lesioni in diverse sedi, identificabili con esattezza solo se sono presenti altri sintomi contemporanei di lesione. La lesione del nucleo in genere è associata alla lesione del faciale o delle vie del lemnisco mediale o della via cortico-spinale.

Le cause sono:

- Diabete
- Sindrome da ipertensione endocranica
- Sindromi pontine:
 - Infarto
 - Tumore
 - Malattie demielinizzanti
- Sindromi dell'angolo ponto-cerebellare
- Sindromi della fossa cranica media (tumori)
- Lesioni nel seno cavernoso, della fessura orbitaria superiore, dell'orbita
- Tumori nasofaringei

La causa più frequente della lesione del VI è una neoplasia.

Alterazioni della motilità coniugata

Alterazione dei movimenti laterali

La lesione isolata della motilità coniugata laterale degli occhi dipende da una lesione delle vie cortico-nucleari che regolano le vergenze, oppure da una lesione dell'area frontale 8.

La lesione frontale provoca:

- Assenza dei riflessi ottici di fissazione
- Perdita della visione stereoscopica
- Alterazione dell'accomodazione e perdita dell'ammiccamento alla minaccia
- Alterazioni della memoria visiva
- Emianopsia laterale omonima
- Nessuna alterazione dei movimenti volontari

Le fibre cortico-nucleari si incrociano a livello del nucleo del III e del VI, quindi si può avere una paralisi coniugata con impossibilità di deviazione controlaterale o omolaterale alla lesione a seconda dell'altezza della lesione stessa.

In genere la paralisi per lesione corticale è più intensa ma meno persistente.

Alterazione dei movimenti saccadici

Possono essere alterati per una lesione **vestibolo-cerebellare** o del **peduncolo cerebellare inferiore**, che in genere provoca una mancanza di precisione nella fissazione del bersaglio. Lesioni a livello pontino, in genere di natura degenerativa, possono provocare un rallentamento dei movimenti saccadici.

Oftalmoplegia internucleare

Alterazione della motilità coniugata provocata da:

- Paresi del retto mediale (deficit di abduzione) in un occhio
- Nistagmo orizzontale nell'altro occhio quando è abdotto
- Normalità della funzione del retto mediale nei movimenti di convergenza volontari

La lesione riguarda il fascicolo longitudinale mediale ed è in genere legata alla sclerosi a placche.

Sindrome "uno e mezzo"

Paralisi dello sguardo verso il lato della lesione più oftalmoplegia internucleare dal lato opposto (il soggetto lamenta diplopia, oscillopsia e visione annebbiata). La lesione è sia nella formazione reticolare del ponte che nel fascicolo longitudinale mediale, e la causa più frequente è la sclerosi a placche.

Alterazione della motilità oculare verticale

Rare. Più comune la paralisi dello sguardo coniugato verso l'alto, lesione del tetto del mesencefalo. Quella verso il basso, dovuta ad una lesione in aree dorso-mediali del nucleo rosso, è più rara.

In tutte le lesioni dell'area pretettale, specie tumori epifisari o lesioni vascolari, si ha la sindrome di Parinaud, con alterazione della motilità in alto (e meno anche in basso) e alterazioni pupillari (midriasi non reagente alla luce, ma reagente all'accomodazione) retrazione palpebrale, nistagmo retrattorio ed edema palpebrale.

Paralisi globale dello sguardo

Condizione che raramente si incontra da sola (impossibilità di dirigere lo sguardo in maniera coniugata in qualunque direzione) dovuto in genere a patologie come la Guillain-Barré, la miastenia. Nel soggetto anziano ci può essere una paralisi sopranucleare progressiva, negli etilisti la patologia di Wernicke.

Paralisi della convergenza e della divergenza

Il paziente è impossibilitato a convergere gli occhi, quindi esiste diplopia per la visione da vicino: riflessi pupillari e di accomodazione sono normali. Probabilmente una lesione neoplastica o infiammatoria del nucleo di Perlia.

La paralisi della divergenza è estremamente rara, dovuta in genere a lesioni demielinizzanti, virali o neoplastiche di un ipotetico centro probabilmente situato a livello del nucleo del VI sulla linea mediana. Il paziente ha diplopia in tutte le direzioni, e in particolare nello sguardo a distanza.

Deviazione oculare involontaria coniugata

Quando il paziente guarda all'infinito, normalmente i globi oculari hanno una posizione simmetrica e centrale. Patologie possono alterare questa situazione provocando una deviazione involontaria degli occhi che può essere bilaterale o unilaterale.

Se bilaterale può essere omonima (deviazione nella stessa direzione) o eteronima.

La forma omonima con deviazione laterale è sostenuta da lesione delle vie sopranucleari corticale (lesione controlaterale alle vie irritate e omolaterale alle vie distrutte). La forma omonima con deviazione verso il basso o l'alto dipende da lesioni della via sopranucleare, sia a livello corticale che più in basso.

La deviazione verso il basso e l'interno in un occhio (omolaterale alla lesione) e verso l'alto e l'esterno dell'altro è detta "skew deviation" e si osserva nelle lesioni del tronco.

Crisi oculogire

Deviazioni oculari coniugate forzate, usualmente verso l'alto, a volte verso il basso. Sono tipiche del Parkinson post-encefalitico, ma anche dopo un trauma cranico o come complicazione della terapia con neurolettici.

La crisi dura 1-2 ore con ripetute deviazioni dello sguardo per pochi secondi o minuti. C'è anche ansia, agitazione e ideazione compulsiva.

Movimenti oscillatori oculari verticali

Movimento rapido di tutti e due gli occhi verso il basso, seguito da un lento movimento di ritorno alla posizione normale. Si verifica 2-15 volte al minuto in genere in soggetti in coma con lesione pontina, o per lesioni mesencefaliche, o per gravi alterazioni metaboliche. C'è anche una forma "invertita" con deviazione verso l'alto, e una "opposta", in cui la fase lenta è quella della deviazione centrifuga dello sguardo, e il ritorno a normalità è una fase rapida.

Opsocloni

Oscillazioni involontarie, rapide e orizzontali, dei globi oculari; spesso sono associate a mioclonie degli arti. In genere è dovuto ad encefalite o intossicazioni, ma anche a degenerazione neuronale primaria o sindromi paraneoplastiche.

Motilità oculare riflessa

La motilità riflessa è mascherata, nel soggetto sano, dal controllo volontario dello sguardo. Quindi si possono vedere i riflessi del genere soltanto in soggetti che hanno una paralisi della motilità coniugata.

Riflessi ottici di fissazione

Si tratta di due riflessi:

- **Inseguimento:** un oggetto che si muove lentamente viene inseguito con lo sguardo per tutto il campo visivo
- **Attrazione:** una mira luminosa all'estremità del campo visivo viene subito centrata con lo sguardo.

Riflesso cocleare

La stimolazione sonora fa ruotare gli occhi in quella direzione, sia orizzontalmente che verticalmente

Riflesso vestibolo-oculare

Movimenti degli occhi in risposta agli stimoli vestibolari possono essere evocati con test di movimento del capo, test calorici o rotatori sul vestibolo.

Questi riflessi permettono di fissare lo sguardo ad esempio quando si passeggia e si legge, adattandolo alle variazioni della postura e al moto. La perdita del riflesso provoca la sensazione del movimento dell'ambiente (oscillopsia).

Il riflesso come detto, parte dalle cellule ciliate vestibolari, va ai nuclei vestibolari, e tramite il fascicolo longitudinale mediale arriva ai nuclei oculomotori. Per il suo mantenimento è indispensabile l'integrità del cervelletto.

Il canale semicircolare scarica in maniera tonica e una rotazione del capo verso quel lato provoca una scarica aumentata, una rotazione opposta una scarica diminuita.

In condizione di riposo e di equilibrio orizzontale provoca un equilibrio di tutti gli stimoli giunti ai muscoli oculari e quindi assenza di movimento: se c'è invece un eccesso di stimolazione verso un qualsiasi lato si ha la deviazione dell'occhio verso quel lato e il rapido movimento di richiamo (nistagmo).

Riflessi oculocefalici

Detto anche "fenomeno degli occhi di bambola", questo riflesso provoca la rotazione degli occhi verso il basso per l'estensione del capo, verso l'alto per la flessione, verso il lato opposto per rotazione.

E' un riflesso di fissazione mascherato di solito dalla volontà, ma se il paziente ha una lesione dei nuclei della base o diffuse nella corteccia (specie ai due lobi frontali) questo riflesso si può manifestare chiaramente e allora non si riesce più a fare una "panoramica" girando la testa, perché gli occhi rimangono fissi sullo stesso punto.

Riflessi ottici di raddrizzamento

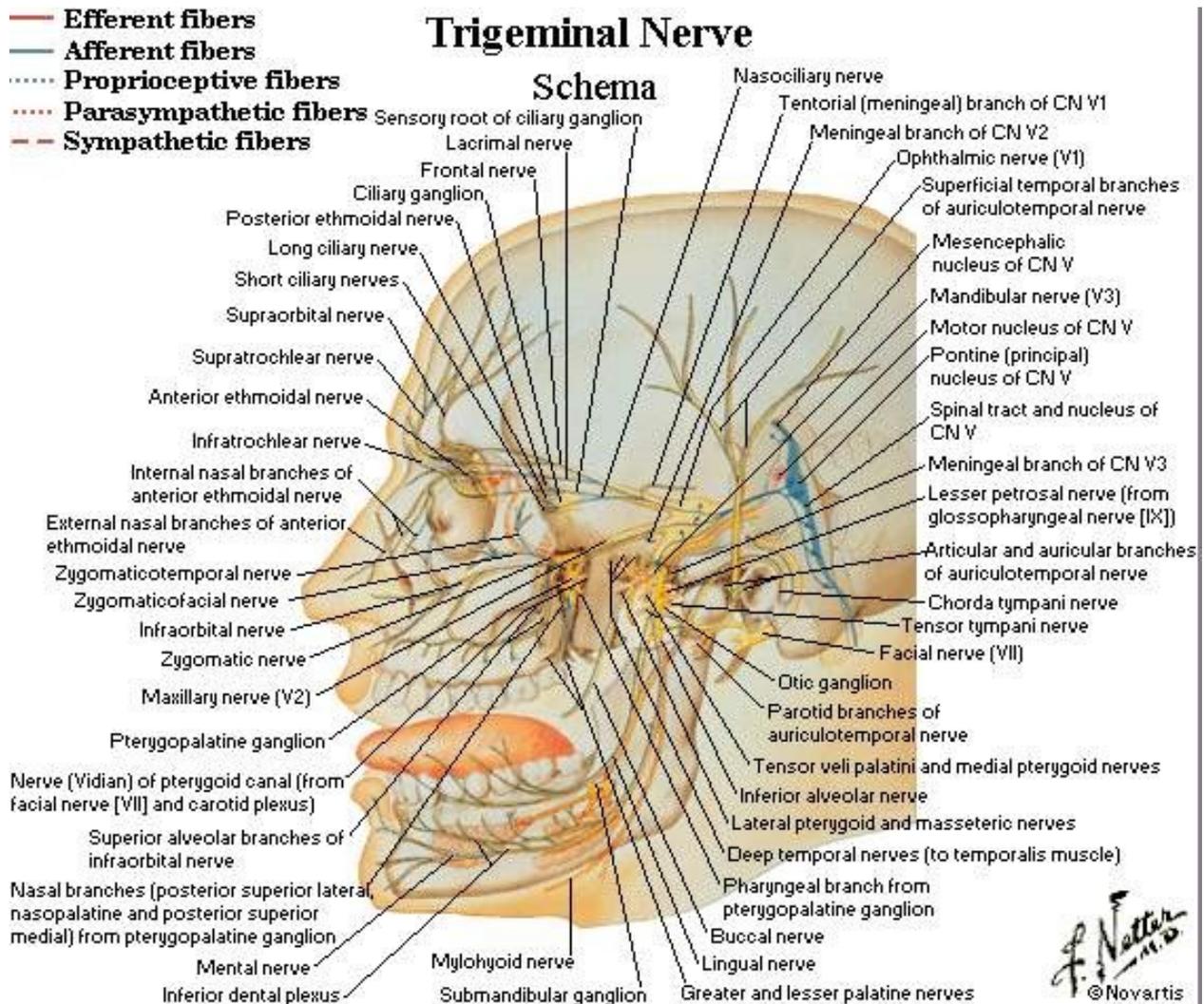
Consentono di mantenere eretta la testa nella direzione verso cui è orientata la vista, e funzionano anche in assenza di uno stimolo labirintico.

15.4 NERVO TRIGEMINO (V)

Anatomia

E' un nervo misto sensitivo motorio che provvede a diverse componenti:

- **Motoria:** muscoli masticatori
- **Sensitiva generale:** cute della faccia, della congiuntiva, della mucosa buccale e nasale
- **Motoria viscerale:** con il VII decorrono le fibre per il ganglio ciliare (branca oftalmica) che innerva la ghiandola lacrimale, per il ganglio otico (branca mandibolare) che innerva la parotide e alla branca mascellare il ganglio sfenopalatino, che innerva la mucosa e la cavità orale.

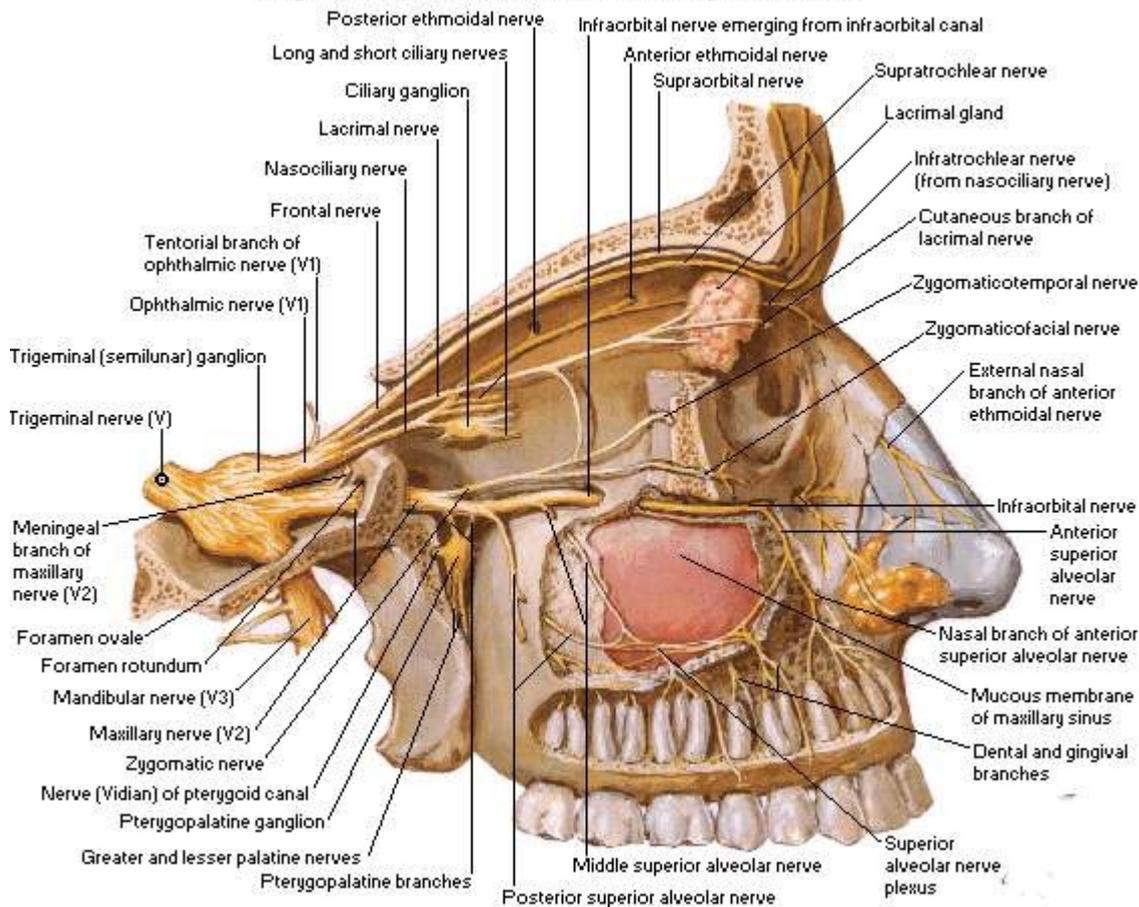


I nuclei del V sono situati dorsalmente nel tronco, a lato della linea mediana.

→ Il **nucleo motorio** è localizzato in corrispondenza della parte media del ponte in posizione dorso-laterale, medialmente al nucleo sensitivo (che è molto più grande). Riceve fibre corticali dall'aria motoria precentrale che decorrono nel ginocchio della capsula interna (**punto importante, lesioni vascolari**), poi nei tre/quinti medi del peduncolo cerebrale (via cortico-bulbare).

Le fibre in uscita escono dalla parte laterale del ponte distinte dalla parte sensitiva e raggiungono la periferia insieme alla terza branca (mandibolare) del trigemino. Infatti **le fibre motorie sono soltanto per i muscoli masticatori**.

Ophthalmic and Maxillary Nerves



→ **Il nucleo sensitivo** si trova nel ponte lateralmente al nucleo motorio, ed è il più grosso nucleo che abbiamo, formato da tre nuclei contigui sovrapposti, il nucleo della radice discendente (sensibilità termicodolorifica?), il nucleo principale (sensibilità tattile?) e il nucleo mesencefalico.

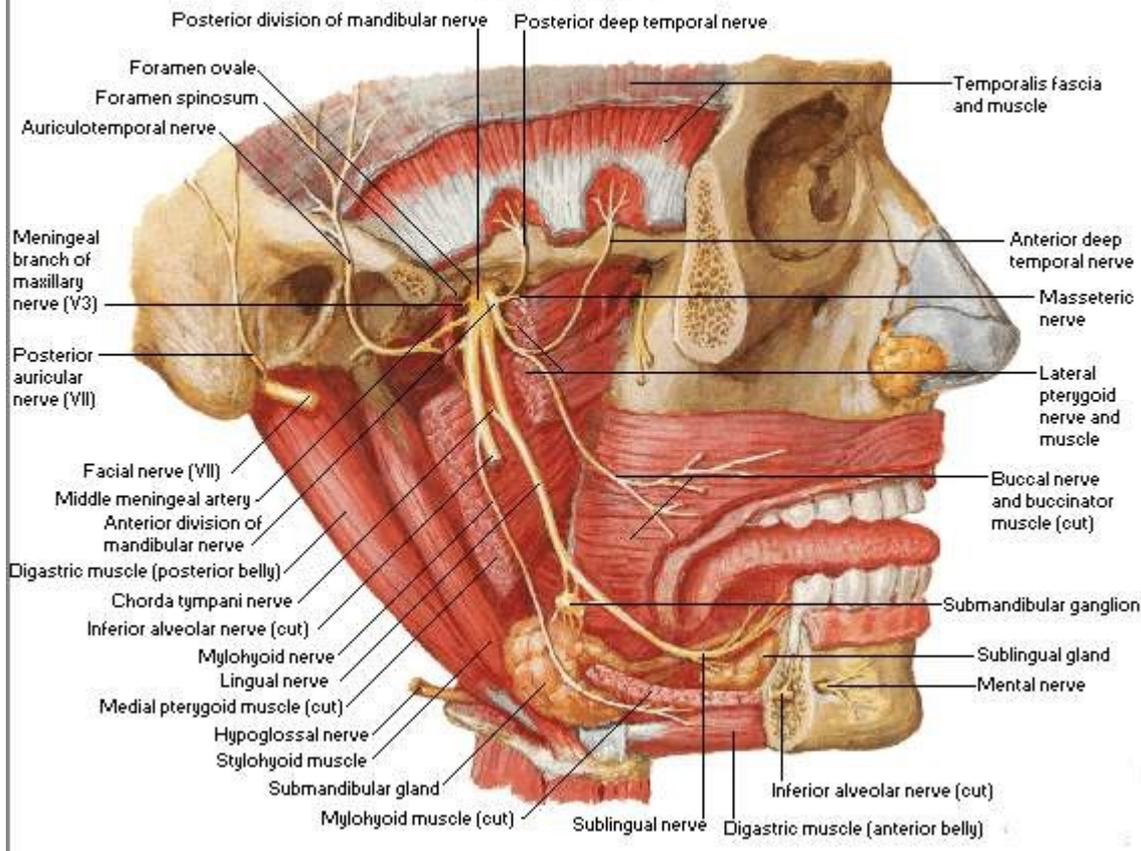
Le fibre sensitive che convergono a questo grosso nucleo giungono dal ganglio di Gasser, che descriveremo fra un attimo, ma anche dalle radici dorsali dei primi nervi cranici (nella parte caudale del nucleo) e questo è probabilmente la base per il riferimento del dolore trigeminale ad aree non innervate dal V.

Il ganglio di Gasser è situato nella superficie dorsale della rocca petrosa (è l'unico ganglio dentro al cranio, ed è anche il più grande di tutti). A questo ganglio convergono le tre branche sensitive del trigemino (ognuna delle quali decorre assieme alle fibre neurovegetative **che però originano dai nuclei del VII e il V le distribuisce e basta**, e la mandibolare insieme a quelle motorie).

- **Nervo oftalmico:** lascia la cavità cranica attraverso la fessura orbitale superiore. Si divide in un **ramo nasociliare**, che porta la sensibilità per la cavità nasale, e con un ramo etmoidale per la cute del dorso del naso, e l'innervazione parasimpatica per il ganglio ciliare (le fibre sono dipendenti dal III nc, ma viaggiano con il V che le riceve tramite un ramo comunicante dalla branca inferiore del III). Un **ramo lacrimale**, che innerva la ghiandola lacrimale; un **ramo frontale** che decorre nel tetto della cavità nasale, piega sull'osso frontale e porta la sensibilità per la cute della fronte.
- **Nervo mascellare:** lascia la cavità cranica attraverso il forame rotondo e si divide in diversi rami, tutti sensitivi.
 - **ramo zigomatico:** cute dello zigomo e attorno all'orbita
 - **nervo vidiano:** entra nel canale omonimo e si distribuisce al ganglio sfenopalatino, e da in nervi palatini e pterigopalatini, per la sensibilità dell'orofaringe
 - **nervi alveolari:** provvedono all'innervazione dell'arcata dentaria superiore
 - **nervo infraorbitario:** decorre nel canale infraorbitario dando rami per i seni mascellari, e poi emerge dal forame zigomatico per innervare tutta la cute fra il naso e l'orbita

Mandibular Nerve [V3]

Lateral View



- **Nervo mandibolare:** esce dal cranio tramite il forame ovale e si trova sotto l'arcata zigomatica, dove si divide in una branca anteriore e una posteriore. Da queste branche nascono molti rami:
 - **Nervo auricolotemporale:** piega indietro e fornisce l'innervazione per il padiglione auricolare e la zona temporale
 - **Nervo comunicante per la parotide:** porta le fibre, tramite il VII, al ganglio otico
 - **Nervo buccinatorio:** muscolo omonimo
 - **Nervo masseterino:** muscolo massetere
 - **Nervi per:** tensore del timpano, tensore del velo palatino, muscolo pterigoideo interno ed esterno, ventre anteriore del digastrico e mioiideo.
 - **Nervo linguale:** innerva sensitivamente i 2/3 anteriori della lingua e della cavità orale. Porta le fibre per il ganglio sottomascellare.
 - **Nervo alveolare inferiore:** innerva i denti dell'arcata inferiore

Semeioticomotoria

L'esame della funzione motoria consiste nel testare l'efficienza dei muscoli masticatori che sono il temporale, lo pterigoideo interno ed esterno, il buccinatore, il massetere. Si ordina al paziente di chiudere la bocca, apprezzando la contrazione del massetere e del temporale, tentando di aprirla. Gli pterigoidei funzionano se il paziente è in grado di spostare lateralmente la mandibola.

Un deficit delle vie sopranucleari non si vede se è unilaterale, perché il nucleo motorio del V ha una doppia innervazione.

L'interessamento bilaterale è differenziato dalla paralisi periferica per un **accentuazione del riflesso masseterino** che usa un arco trigemino-trigeminal.

Per lesioni del nucleo motore e della branca motoria si osserva una paralisi dei muscoli innervati, atrofia delle regioni della guancia, minor efficacia nella masticazione e minor resistenza alla palpazione del pavimento della bocca.

Il **riflesso masseterino è assente dal lato lesio**. La bocca aperta **devia dal lato sano** (azione degli pterigoidei residui). Il pilastro posteriore del velo palatino e l'ugola sono **deviati dal lato sano**.

Per lesioni periferiche bilaterali la bocca è aperta, cadente e immobile, la masticazione è impossibile, la saliva scola. A differenza che nella paralisi sopranucleare bilaterale, il **riflesso masseterino è assente**. Inoltre si osserva che il movimento laterale della mandibola si associa alla contrazione dell'orbicolare della palpebra del lato opposto al moto.

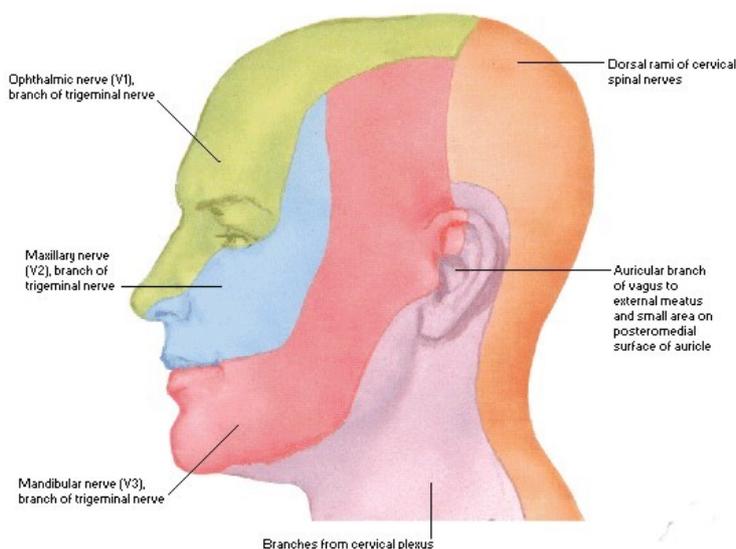
Cause

Paralisi sopranucleare: tumori e lesioni vascolari

Paralisi della branca motoria: vedi paralisi sensitiva mascellare (stesso decorso)

Semeiotica sensitiva

Dermatomes of Head and Neck



Lesione nucleare

Il nucleo sensitivo del trigemino ha una distribuzione somatotopica, diversa però da quella che riguarda la distribuzione delle branche periferiche (qui a lato).

Quella nucleare è a cerchi concentrici a partire dalla regione periorale (che corrisponde alla parte anteriore del nucleo) e via via ad allargarsi fino alla regione frontale e temporale che corrisponde alla parte caudale del nucleo.

Le **cause** di lesione del nucleo sono:

- Siringobulbia
- Trombosi dell'arteria cerebrale inferiore
- Tumori del tronco encefalico

Lesione del ganglio di Gasser

Il disturbo interessa tutto il territorio di innervazione delle tre branche, e spesso è associata una paralisi motoria completa perché le vie motorie decorrono appiccicate al ganglio di Gasser anche se non vi fanno sinapsi.

L'anestesia e i disturbi motori sono chiaramente nell'emifaccia corrispondente e si estendono anche alla faringe e ai 2/3 anteriori della lingua, senza interessare la sensibilità gustativa (solo tattile).

Cause:

- Lesioni infiammatorie o tumorali in aree vicino al decorso del nervo
- Tumori del ganglio: in questo caso si possono avere dolori (senza zone trigger) in associazione all'anestesia.

Lesione della branca oftalmica

Anestesia della fronte, dell'occhio, della palpebra superiore, la mucosa dei seni frontali e del naso (il lato esterno della narice è innervato però dalla mascellare). Si perde il riflesso dell'ammicciamento, il riflesso corneale e congiuntivale. La secrezione lacrimale rimane (le fibre sono del simpatico e la ghiandola perde solo la sensibilità dolorifica) ma si forma ugualmente cheratite paralitica per assenza dell'ammicciamento.

Si può riscontrare fotofobia. Si perde il riflesso oculocardiaco di Ascher (bradicardia, nausea e sincope per compressione dei bulbi oculari) che utilizza la branca oftalmica come arco afferente ed è originato dalla connessioni del trigemino con il vago.

Lesione del mascellare

Anestesia della guancia, della regione temporale, palpebra inferiore, cute della narice laterale, parte della mucosa e palato molle, tonsille, radici dentali superiori, nasofaringe e seno mascellare.

Lesione del mandibolare

Anestesia di cute, mucosa delle guance e del labbro inferiore, parte superiore della cute dell'orecchio e del meato acustico, membrana timpanica, parotide, parte temporale inferiore del capo, 2/3 anteriori della lingua e radici dentali inferiori

Cause di lesione delle radici

- Tumori (compressione e infiltrazione)
 - Mento: lesioni del nervo alveolare inferiore per metastasi polmonari o mammarie
 - Guancia: carcinoma cutaneo a cellule squamose
- Traumi: spesso i nervi supraorbitario e infraorbitario
- Patologia infettiva: herpes zoster che colpisce frequentemente il nervo oftalmico

15.5 NERVO FACIALE (VII)

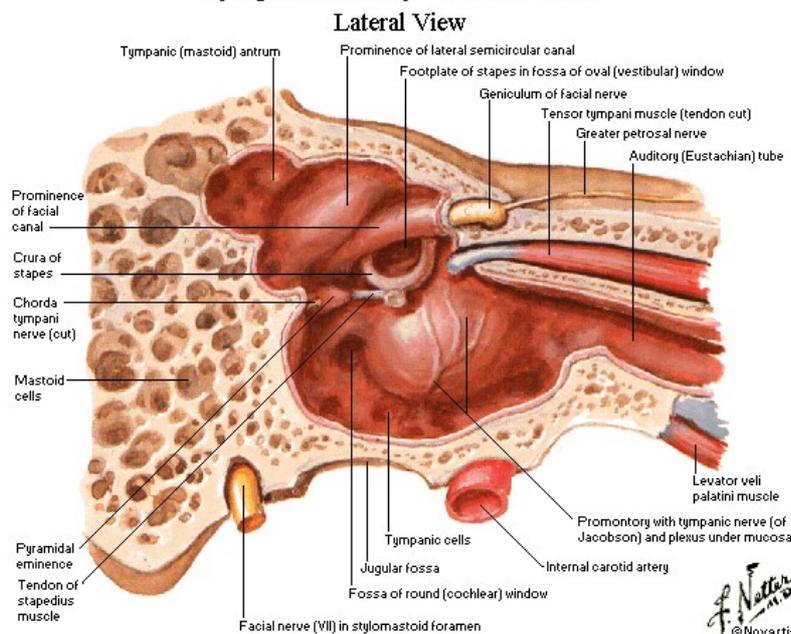
Anatomia

Il faciale è il nervo cranico che più facilmente va incontro a traumi e quindi a paralisi, forse per il suo decorso lungo e tortuoso.

Inizia dai nuclei motor somatici del nervo faciale, situato posteriormente nel tronco encefalico, dirigendosi inizialmente all'indietro, per descrivere un'ansa che lo porta ad entrare nella rocca petrosa dell'osso temporale, e qui percorre un canale sul fondo del meato acustico interno. Insieme a queste fibre decorrono quelle così dette del **nervo intermedio**, che originano dai nuclei sensitivi del tratto solitario, e fibre efferenti per le ghiandole salivari sottomascellari e sottolinguale, e per la ghiandola lacrimale.

| Struttura | Motorie | Sensitive |
|---|---|--|
| Tronco principale | Muscoli cutanei della faccia e del collo e altri muscoli derivati dal secondo arco branchiale | |
| Nervo intermedio di Wrisberg (vanno con il 9° anastomizzato tramite la corda del timpano) | Ghiandola sottomascellare Ghiandola sottolinguale Ghiandola lacrimale | Tattili e gustative 2/3 anteriori lingua |

Tympanic Cavity - Medial Wall



Dopo il ginocchio, il faciale segue il canale sul fondo del meato acustico interno (provocando una protrusione dentro esso), e fa poi una seconda curva (**ginocchio del faciale**, qui si forma un ganglio delle fibre sensitive provenienti dalla lingua, detto ganglio genicolato.), nella porzione posteriore della rocca

petrosa dirigendosi verso il basso da dove esce dal cranio attraverso il forame stilomastoideo dove si sfiocca nelle sue branche.

Il primo tratto, dall'ingresso al ginocchio è detto **labirintico**, il secondo, dal ginocchio alla corda del timpano è detto **timpanico**, dalla corda al foro stilomastoideo è detto **mastoideo**

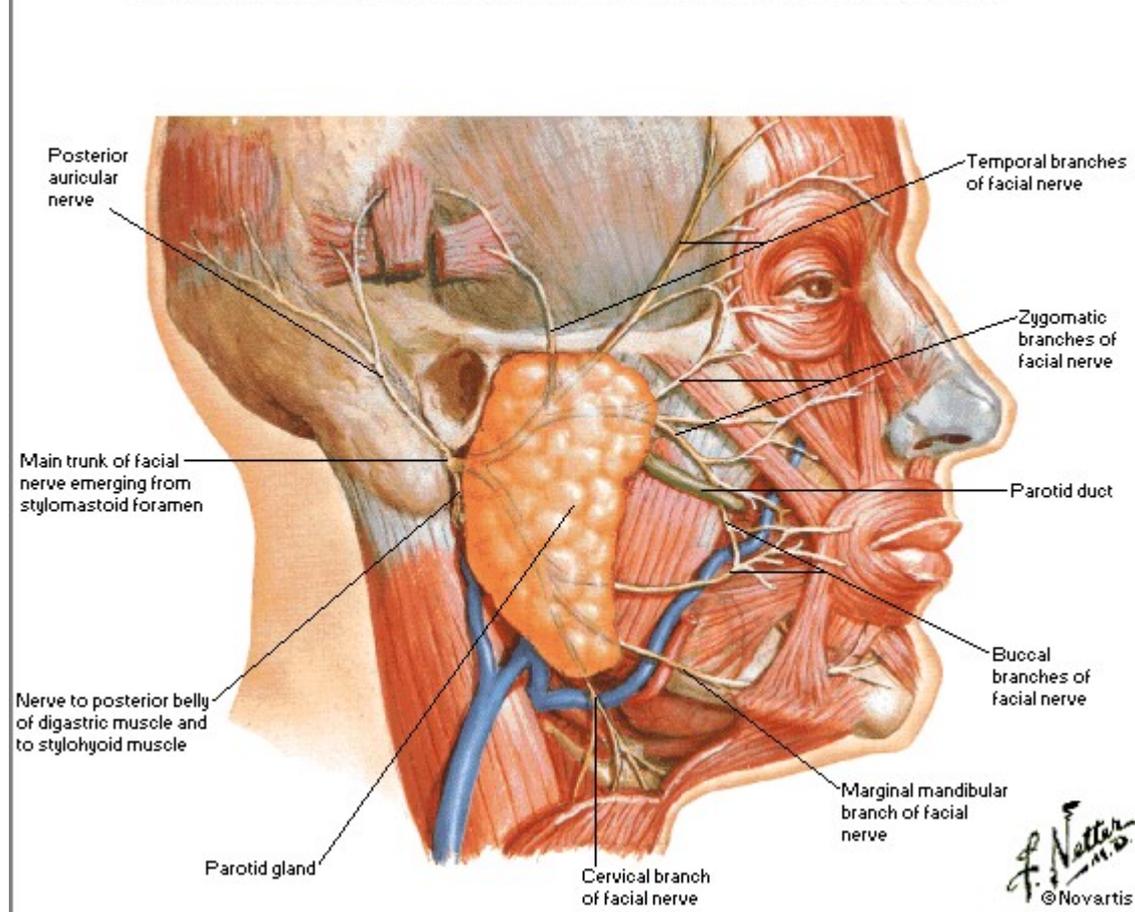
Il tratto attraverso la rocca petrosa è in stretto rapporto con le strutture dell'orecchio interno, e una **otite** è la causa più frequente delle paralisi isolate del faciale.

Il primo ramo che il faciale emette è dentro la rocca petrosa, per il muscolo stapedio.

Subito dopo emette un ramo detto **corda del timpano**, tagliato in figura, che percorre tutto l'orecchio interno e passa addossato alla membrana timpanica fino a raggiungere le fibre del nervo linguale. La corda del timpano contiene i rami sensitivi per la lingua e i rami effettrici per le salivari.

Dalla fuoriuscita dal forame stilomastoideo il nervo decorre all'interno della **loggia parotidea**, e si sfiocca distribuendo i suoi rami motori a tutti i muscoli mimici della faccia.

Facial Nerve Branches and Parotid Gland in Situ



La principale divisione è fra il ramo **temporo-faciale**, che piega in alto, e il ramo **cervico-faciale**, che dirige ai muscoli del collo. Un altro ramo, il **nervo auricolare posteriore**, piega invece indietro.

I nuclei motori del faciale sono due: quello superiore, le cui fibre si distribuiscono alla metà superiore della faccia, e quello inferiore, con fibre distribuite alla metà inferiore. **Poiché il nucleo superiore riceve fibre da entrambi gli emisferi e l'inferiore solo da quello controlaterale**, la paralisi centrale del faciale, ossia la compromissione della corteccia motoria, provoca la paralisi della metà inferiore della faccia controlaterale alla lesione (**incompleta**), perché il nucleo inferiore non ha più afferenze, mentre quello superiore continuerà a ricevere almeno le fibre controlaterali.

La paralisi periferica, invece, come quella dovuta all'otite, si caratterizza dalla paralisi di tutta la faccia dallo stesso lato della lesione (**completa**).

I muscoli coinvolti nella paresi “superiore” sono il frontale, il corrugatore del sopracciglio, l’orbicolare delle palpebre. Il gruppo “inferiore” invece conta lo zigomatico, l’orbicolare delle labbra, il buccinatore, il risorio, il muscolo platisma.

La via soprannucleare del faciale parte dall’area motoria, decorre nel ginocchio della capsula interna, e nella parte media del peduncolo cerebrale come fascio cortico-bulbare. Attraversa il tegmento e si porta al nucleo omo e controlaterale superiore e solo controlaterale inferiore.

Rimane da capire il decorso e la funzione del nervo intermediario di Wrisberg. Questo nasce dalle cellule del ganglio genicolato e porta diverse cose, ma **tutte quante seguendo il decorso di rami del V che abbiamo già descritto:**

- **Sensibilità gustativa dei 2/3 anteriori della lingua:** originano nella lingua, decorrono con il nervo linguale della branca mascellare del V, e poi tramite la corda del timpano raggiungono il ganglio genicolato. Da qui il nervo intermediario le scarica al nucleo del tratto solitario.
- **Fibre secretorie parasimpatiche per la ghiandola lacrimale:** originano nel nucleo salivatorio superiore del VII e raggiungono il ganglio genicolato con il nervo intermediario. Da qui passano nel nervo grande petroso superficiale, che raggiunge il ganglio sfenopalatino. Da questo, con il ramo zigomatico della branca mascellare del V, si distribuiscono alla ghiandola lacrimale
- **Fibre secretorie parasimpatiche per la parotide e le sottomandibolari:** le fibre salivatorie originano dal nucleo salivatorio del VII e raggiungono: il ganglio otico direttamente e da qui la parotide, il nervo linguale della branca mandibolare del V tramite la corda del timpano, e da qui il ganglio sottomandibolare e la ghiandola sottomandibolare

Paralisi periferica del faciale

Ricordarsi che è **completa** e **omolaterale** alla lesione

Cause

Per le forme intracraniche:

- Neoplasie angolo ponto-cerebellare
- Meningiti
- Disturbi vascolari
- poliomielite
- Fratture della base cranica

Tratto intratemporale (90% dei casi):

- **Otiti:** specie le forme colesteromatose, le più gravi
- **Traumi:** fratture della rocca petrosa
- **Tumori:** carcinomi dell’orecchio medio, gliomi
- **Infezioni virali:** herpes zoster (si localizza nel ganglio genicolato dando la **sindrome di Ramsay-Hunt** con vescicole erpetiche nell’interno del padiglione auricolare)
- **Forme idiopatiche:** paralisi di **Bell** o paralisi a frigore, probabilmente dovuto a vasculopatie o riattivazione di virus da freddo. Nell’80% dei casi guariscono con terapia antinfiammatoria.

Tratto extracranico

- Traumi e ferite faciali
- Tumori maligni della parotide
- Parotiti purulente

Sintomatologia

All’ispezione si individuano numerosi segni detti statici:

- **Rima orale:** deviata in basso verso la lesione, anche la guancia appare flaccida
- **Rima palpebrale:** più aperta dalla lesione
- **Rughe frontali:** appiattite
- **Sopracciglia:** abbassate dal lato della lesione

- **Lingua:** la parte posteriore si abbassa dal lato leso per la paralisi del ventre posteriore del digastrico (segno di Schultze).
- **Perdita di lacrime lungo la guancia:** per l'eversione della palpebra inferiore e l'allontanamento della caruncola lacrimale

E se il paziente si muove si hanno anche segni dinamici

- **Segno di Bell:** rotazione del bulbo oculare in alto e all'esterno allo sforzo di chiudere le palpebre, dal lato della lesione. La palpebra paralizzata naturalmente non si chiude. Deriva dalla sincinesia fra l'orbicolare della palpebra e il retto superiore (III nc)
- **Segno di Negro:** quando il paziente guarda verso l'alto la fronte non si corruga dal lato della lesione
- **Impossibilità di soffiare, fischiare, gonfiare le guance**
- **Nell'atto di mostrare i denti** la bocca si stira verso il lato sano
- **Abolizione del riflesso corneale e dell'ammiccamento**
- **Lagofalmo:** impossibilità a chiudere le palpebre

L'espressione del soggetto risulta distorta nel sorridere o nel piangere, i cibi solidi si accumulano fra guancia e gengiva, i liquidi sciolano lungo l'angolo della bocca.

Sono assenti il **riflesso corneale** e il **riflesso naso-palpebrale**.

Esame dei muscoli

- **Frontale:** il paziente tenta di aprire gli occhi, chiusi dalle dita dell'esaminatore
- **Orbicolare della palpebra:** il paziente deve chiudere gli occhi tenuti aperti dall'esaminatore. Oltre a non avvertire la vibrazione dovuta alla contrazione dell'orbicolare, dal lato leso si osserva che le ciglia sporgono di più che dal lato sano. Nel tentativo di chiudere gli occhi si mette in evidenza il segno di Bell. Inoltre per lo stesso motivo (sincinesia fra orbicolare e muscolo elevatore della palpebra superiore, innervato dal simpatico) si osserva una contrazione dell'elevatore della palpebra che però non è efficace perché manca appunto la contrazione dell'orbicolare.
- **Muscolatura della parte inferiore del viso:** compiere alcuni movimenti come stirare gli angoli della bocca, fischiare, gonfiare le gote, spegnere una candela. Abbassare il mento contro una resistenza evidenzia la mancata contrazione delle fibre del platisma dal lato malato.
- **Nei pazienti comatosi:** in condizione normale si può ottenere la contrazione dei muscoli innervati dal faciale con stimoli dolorosi

Nelle paralisi di vecchia data si ha una rinnervazione parziale con sovrapposizione dei territori di innervazione dei muscoli. Il risultato è che si possono avere fenomeni di contrazione simultanea di più muscoli (movimenti associati), come la chiusura dell'occhio durante lo stiramento dell'angolo della bocca. A volte ci può anche essere una cross-innervazione fra la funzione gustativa e la lacrimazione (introduzione in bocca di cibi molto saporiti provoca le così dette "lacrime di cocodrillo").

Diagnosi topografica

Nella paralisi periferica si può, dai sintomi, risalire alla sede di lesione.

- **Lesione isolata del nucleo motorio:** rara, di regola associata alla compromissione di altre strutture nervose (VI nc). Di solito è provocata da eventi ischemici o tumorali, più raramente sclerosi a placche o sarcoidosi
- **Lesione del nervo fra il foro acustico interno e ganglio genicolato:** nel primo tratto della rocca petrosa, in genere la lesione del faciale è associata a compromissione dell'acustico. Si presentano anche disfunzioni del gusto (2/3 anteriori) e della secrezione salivare (lesione precedente al distacco del nervo della corda del timpano). Si ha anche xeroftalmia (lesione precedente al distacco del nervo petroso superficiale)
- **Lesione lungo il canale del faciale:** esistono o meno i disturbi sensitivi e della salivazione in relazione al luogo di lesione, se prima o dopo il distacco della corda del timpano. Invece la xeroftalmia non c'è. Se la lesione avviene prima del distacco del ramo per lo stapedio, allora c'è iperacusia da paralisi dello stapedio.
- **Lesione dopo il forame stilomastoideo:** paralisi motoria che può essere totale (subito sotto il forame), o parziale se interessa una delle branche (superiore o inferiore).

15.6 NERVO ACUSTICO (VIII)

Anatomiae funzione

Nervo cocleare

È la branca dell'ottavo che porta la sensibilità uditiva. Nasce dalle cellule del ganglio spirale del Corti, situato nella lamina cocleare, percorre il condotto uditivo interno assieme al nervo vestibolare, e raggiunge i nuclei cocleari che si trovano nel ponte a livello della giunzione con il bulbo.

I nuclei cocleari vengono usualmente distinti in due gruppi, dorsale e ventrale: le fibre terminano scaricandosi ad entrambi, omolateralmente.

Dal nucleo ventrale le fibre si incrociano nel ponte e salgono dall'altro lato (controlateralmente) come lemnisco laterale. Queste fibre terminano nel collicolo inferiore e in parte nel corpo genicolato mediale. Ma questa via ha anche altre componenti:

- Nuclei del lemnisco laterale, sui quali alcune fibre fanno tappa, e che ricevono dai nuclei del lemnisco laterale dall'altro lato
- Strie acustiche dorsali: fibre che dal nucleo cocleare dorsale raggiungono il lemnisco laterale controlaterale
- Strie acustiche intermedie: fibre che dal nucleo cocleare ventrale, invece che incrociarsi, salgono con il lemnisco laterale dello stesso lato.

A livello del collicolo inferiore esiste una seconda commissione fra le fibre dei due lati tramite la commessura inercollicolare: per questo una lesione della via soprannucleare non provoca sordità.

Dal collicolo le fibre vanno al corpo genicolato mediale conservando una precisa rappresentazione "tonotopica" e da qui, tramite le radiazioni acustiche, alla corteccia uditiva (circonvoluzione temporale, aree 41 e 42 di Brodmann) con la stessa organizzazione tonotopica.

Dal collicolo inferiore partono anche le vie che vanno ai nuclei oculomotori per evocare i riflessi optoacustici.

Una seconda via è diretta, e va dai nuclei cocleari → nucleo olivare superiore → collicolo superiore → corteccia temporale omolaterale

Nervo vestibolare

Origina dalle cellule bipolari del ganglio di Scarpa, nel contesto del canale vestibolare dove decorre il nervo acustico. Il prolungamento distale dei neuroni gangliari va alle ciglia delle cellule sensoriali nei canali semicircolari e nella macula utricolare. Si ricorda che i canali ricevono l'accelerazione nelle tre direzioni dello spazio, la macula la modificazione di posizione dell'asse di gravità del capo.

I nuclei vestibolari a cui scarica la branca postgangliare sono quattro (laterale, mediale, inferiore, superiore), tutti nel bulbo tranne il superiore che è nel ponte. Ce ne sono altri minori in fase di studio.

I nuclei vestibolari ricevono due branche (una ascendente e una discendente) dal nervo vestibolare: attualmente è evidente che non tutti i nuclei vestibolari ricevono fibre, e probabilmente alcuni di loro hanno al funzione di interneuroni.

Le connessioni di questi nuclei sono:

- **Midollo spinale:** fascio vestibolo-spinale laterale (dal nucleo laterale arriva a livello sacrale dove si scarica nei nuclei motori dei muscoli estensori omolaterali), e fascio vestibolo-spinale mediale (dal nucleo mediale a livello dei primi toracici, omo e controlaterali, dove attivai muscoli cervicali e spinali).
- **Cervelletto:** tutti i nuclei vestibolari scaricano al lobo flocculo-nodulare omolaterale e al nucleo del tetto omo e controlaterale (quest'ultimo scarica anche indietro, ai nuclei vestibolari)
- **Nervi motori oculari:** tramite il già descritto fascicolo longitudinale mediale
- **Sostanza reticolare e nuclei motor viscerali del vago:** provocano i disturbi da mal di moto
- **Vie sopravestibolari:** dai nuclei vestibolari alla corteccia vi sono vie dimostrate elettricamente ma non ancora individuate.

Semeiotica della funzione acustica

Si distingue in acumetria e audiometria. L'acumetria consiste in prove con la voce e con i diapason, l'audiometria in prove strumentali.

Acumetria vocale

Solo valore orientativo. Si tratta di prove influenzabili da variabili ambientali e operatore dipendenti. L'esaminatore pronuncia una serie di parole bisillabiche e di fonemi con tonalità alte e basse. L'entità dell'ipoacusia si valuta empiricamente.

Acumetria con Diapason

Emettono toni puri, senza armoniche, e permettono di stabilire la durata percezione di un suono diapasonico, che si attenua sempre di più, e valutare la soglia di trasmissione ossea e aerea.

Il diapason viene messo a 2 cm dal padiglione per valutare la trasmissione aerea, poggiato sul cranio, nell'antro del mastoide, per quella ossea.

Normalmente aerea > ossea come durata (**test di Rinne positivo**). Nelle ipoacusie da **trasmissione** la durata ossea è maggiore di quella aerea (Rinne negativo). Nelle ipoacusie da **ricezione** Rinne è positivo ma accorciato in tutti e due i modi.

La prova di Weber si esegue con un diapason di tonalità grave al vertice del capo: il soggetto normale localizza il suono da tutti e due i lati o *nella testa*, quello con ipoacusia di trasmissione il suono è localizzato verso l'orecchio malato (Weber sinistro o destro).

Prova di **schwabach**: come il test di Rinne ma con diapason al centro della testa, permette di identificare quale orecchio è malato.

Audiometria soggettiva tonale

Le forme soggettive si basano sulle risposte che il soggetto, in grado di collaborare, fornisce. Le forme tonali sono fatte utilizzando suoni puri, non vocali, e valutano varie cose.

Liminare

Studia la percezione del suono fino alla soglia minima di intensità a varie frequenze. La valutazione viene fatta con diminuzione scalare di 5 dB.

Questo esame permette di valutare efficacemente le **Ipoacusie**, che possono essere **da trasmissione, recettive (o neurosensoriali), di tipo misto** e infine di tipo **centrale**.

- **Ipoacusie da trasmissione:** sono legate a deficit della catena degli ossicini. In questo caso la soglia per via aerea è aumentata a valori superiori al normale, la soglia per via ossea è invece normale. Se il difetto di trasmissione dipende da un aumento della massa della catena degli ossicini e dell'orecchio medio (ad esempio una piorrea) il deficit è maggiore per le frequenze più alte.
- **Ipoacusie recettive:** la curva audiometrica e quella ossea sono entrambe diminuite
- **Ipoacusie di tipo misto:** aumento di soglia per via aerea e ossea insieme, ma di solito **molto più marcato** alle frequenze elevate.

Durante la stimolazione acustica si può avere un fenomeno di **adattamento auditivo**, che termina però al termine della stimolazione.

La **fatica auditiva** invece è la diminuzione della sensibilità al suono dopo un certo periodo di tempo di stimolazione prolungata.

Sopraliminale

Si fa soltanto per una particolare condizione, che è la **ipoacusia recettoriale** da lesione dell'organo del Corti, ossia le **ipoacusie neurosensoriali**. Queste, che vengono trattate con la patologia dell'orecchio interno, presentano un particolare fenomeno detto di recruitment, per cui aumentando la stimolazione sonora, l'intensità soggettiva corrispondente cresce non in misura esponenziale, ma **molto di più**. La natura di questo fenomeno è ignota. Di solito dunque la soglia dolorosa in questo tipo di ipoacusie è abbassata per una o più frequenze (ogni frequenza ha la sua soglia dolorosa, che si trova nelle tavole isofoniche).

Audiometria vocale

Test strumentale utilizzato per valutare la menomazione sociale di un individuo. Ad esso vengono fatte ascoltare delle parole (che a differenza del suono puro presuppongono la intelligibilità e non soltanto

l'udibilità). Queste parole sono bisillabi di senso compiuto o fonemi non senso. Le parole o fonemi vengono fatte ascoltare a vari livelli di intensità, e il paziente le ripete. In questo modo si determinano:

- **Soglia di detezione:** corrisponde alla intensità alla quale è possibile sentire ma non capire alcuna parola (intelligibilità 0%)
- **Soglia di percezione:** intensità alla quale è possibile sentire e capire il 50% delle parole
- **Soglia di intellesione:** 100% di intelligibilità

Nelle ipoacusie da trasmissione la curva di intelligibilità è parallela ma più alta del soggetto normale, in quelle da ricezione ha dei picchi in alto ad alcune frequenze.

Audiometria comportamentale

Si usa nei neonati, negli oligofrenici, e si basa non sulla risposta vocale del paziente, ma su una serie di segni stereotipati che il paziente fa nel sentire un suono:

- Riflesso di ammiccamento
- Riflesso di Moro: estensione ed abduzione improvvisa degli arti
- Contrazione tonica degli arti
- Apertura delle palpebre
- Corrugamento della fronte
- Risveglio
- Pianto
- Modificazioni del respiro

Si possono anche usare sensori che possono rivelare movimenti appena superiori al batter di ciglia.

Lesione delle vie acustiche

La lesione della branca cocleare del nervo acustico da origine a sordità parziale di percezione e a disturbi come gli acufeni, sensazioni uditive anormali percepite in assenza di stimolo (che il soggetto riconosce come anormali), con varie caratteristiche. A differenza delle paracusie da trasmissione (cioè da lesione della catena degli ossicini o del timpano) queste sono a tono **acuto** e con **tono e intensità variabili**.

| Ipoacusie da trasmissione | Ipoacusie di percezione |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Transitorie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Otite acuta ○ Tappo di cerume • Progressive: <ul style="list-style-type: none"> ○ Esostosi ○ Restringimento congenito del meato ○ Polipi auricolari ○ Colesteatoma | <ul style="list-style-type: none"> • Infettive: parotite, tifo, meningite lue • Traumi: fratture della rocca petrosa • Professionali: tossici, farmaci • Tumori: neurinoma dell'acustico (sindrome dell'angolo ponto-cerebellare) |

Le lesioni delle vie acustiche superiori, a causa della innervazione bilaterale, danno anch'esse ipoacusia e non sordità se sono da un lato solo.

Lesioni estese del tronco encefalico (tumori della pineale, del mesencefalo, emorragie pontine) possono dare sordità. Lesioni più alte (mesencefalo) danno in genere allucinazioni uditive associate a perdita dell'udito.

Le lesioni bilaterali della corteccia, invece, comportano sordità: quelle unilaterali invece non danno praticamente sintomi anche se, in condizioni particolari, si rileva che l'orecchio controlaterale è meno efficiente.

Irritazioni della corteccia uditiva causano infine allucinazioni.

Semeiotica della funzione vestibolare

Segni spontanei

- **Nistagmo:** può anche essere provocato
- **Prova delle braccia tese**
- **Prova dell'indicazione**

- **Prova di Romberg**
- **Prova della marcia a stella**

La prova delle braccia tese consiste nel far tendere le braccia al soggetto davanti a sé, ad occhi chiusi. Si osserva una deviazione orizzontale o verticale. Prova dell'indicazione si fa nella stessa posizione e il soggetto deve raggiungere con l'indice il dito dell'esaminatore, partendo dall'alto, dal basso, da destra e da sinistra: si osserva una deviazione dell'indicazione.

La prova di Romberg valuta il mantenimento della postura e si fa con il soggetto "sull'attenti" con le punte dei piedi unite. E' positiva se ad occhi chiusi oscilla (nel paziente cerebellare oscilla già ad occhi aperti).

La prova della marcia a stella viene fatta invitando il soggetto a compiere 4-5 passi avanti e indietro ad occhi chiusi: con un disturbo vestibolare il soggetto marciando così finisce per descrivere una stella.

Segni provocati

- **Stimolazione calorica:** è usata di più perché può eccitare un solo labirinto e addirittura (posizionando correttamente il capo del paziente) un solo canale semicircolare alla volta. (testa flessa e inclinata → canale laterale; testa estesa → canale orizzontale; testa diritta → canale verticale). Si instilla nell'orecchio esterno 10cc di acqua a 20° in 10 secondi e si fanno assumere le posizioni. **Normalmente** si osserva:
 - Nausea, vomito, pallore, sudorazione (stimolazione vagale da parte dei nuclei labirintici)
 - Nistagmo orizzontale che batte verso il lato opposto (scossa lenta verso lo stesso lato)
 - Caduta del corpo verso l'orecchio stimolato
- **Prova rotatoria:** si fa ruotare il soggetto su sé stesso in una determinata posizione del corpo e della testa ad una determinata velocità per una durata precisa (in genere 10 giri in 2 secondi, per 30 secondi) e si stimolano quindi i 2 labirinti, un positivamente e uno negativamente. Si ha un nistagmo che batte verso il lato opposto per 10-15 secondi, e deviazione degli indici dallo stesso lato. La prova deve dare risultati uguali a destra e a sinistra.

Lesionidellevievestibolari

I due segni sono il nistagmo e la vertigine

Nistagmo

Nota: dire "il nistagmo batte in una direzione" vuol dire che in quella direzione avviene la fase rapida di ritorno.

Movimenti coniugati e ritmici, involontari, con spostamento lento in una direzione e ritorno rapido nella direzione opposta a funzione compensatoria. Si osserva spontaneamente o più spesso con dopo la stimolazione dei canali semicircolari, e si fanno indossare al paziente occhiali da -20 diottrie che obbligano a guardare all'infinito e allargano l'occhio.

Del nistagmo poi si valuta:

- Direzione in cui si svolge
- Tipo di movimento, che può essere ritmico (fase lenta e veloce) o pendolare (due fasi veloci) di minor significato
- Intensità (a seconda dell'ampiezza dell'oscillazione):
 - I: 0-5°
 - II: 5-15°
 - III: >15°
- Comparsa in rapporto alla direzione dello sguardo:
 - Primo grado: si mostra con lo spostamento dei globi oculari a 50-60° dalla linea mediana, e batte nella direzione dello sguardo
 - Secondo grado: esiste nella posizione nulla dei globi oculari e si accentua se si guarda nella direzione della scossa rapida
 - Terzo grado: esiste in tutte le direzioni dello sguardo e non si modifica con la posizione
- Frequenza:
 - Lento: minore 30 scosse/min
 - Moderato: 30-100 scosse/min
 - Rapido: maggiore 100 scosse/min

Il nistagmo può avere varie origini e non sempre la sua presenza indica una lesione vestibolare.

→ **Origine oculare**

- **Optocinetico:** si ha quando una serie di immagini attraversa il campo visivo in successione, come i pali della luce lungo la strada. Si fa muovendo davanti al soggetto un rullo con delle strisce bianche e nere dipinte che ruota a velocità definibile. Il nistagmo batte nella direzione opposta al moto del tamburo. Richiede l'integrità della corteccia e l'attenzione del soggetto, non importa se le vie periferiche sono integre. La presenza di emianopsia senza nistagmo optocinetico permette la diagnosi differenziale fra lesione del tratto ottico o della corteccia visiva.
- **Da fissazione imperfetta:** tipo particolare che si verifica quando ci sono deficit periferici o nervosi della messa a fuoco, ed è pendolare
- **Dei minatori:** dopo anni in condizioni di scarsa illuminazione, (o forse effetto tossico del grisou), compare un nistagmo rapidissimo (150/min) con movimenti rotatori o circolari, vertigini, tremore del capo e intolleranza alla luce

→ **Origine vestibolare periferica**

Significa che le lesioni sono del labirinto e del nervo vestibolare fino al suo ingresso nel SNC. Una lesione del genere provoca un nistagmo di tipo orizzontale di intensità variabile (mai verticale) che batte verso il lato sano. Sono presenti anche segni vestibolari come deviazione degli indici, marcia a stella, Romberg deviato nella direzione della scossa lenta, vertigine. Si ha quindi una sindrome armonica periferica deficitaria (vedi schema)

La condizione in cui le asimmetrie muscolari sono dirette dal lato **opposto** alla fase rapida del nistagmo sono dette **sindrome armonica di Barré**, e indicano una lesione periferica

| Nome | Causa | Vertigine | Udito | Acufeni | N spontaneo | Asimmetrie muscolari | Reattività vestibolare |
|--|---------------------------------------|---|---|---------|------------------------------------|--|-------------------------------------|
| Sindrome periferica armonica irritativa | Irritazione del labirinto o del nervo | Oggettiva, rotatoria, a crisi | Ipoacusia recettiva con recruitment | SI | Batte verso il lato lesio | Dirette verso il lato sano (Barré armonica) | Aumentata dal lato lesio |
| Sindrome periferica armonica Deficitaria | Distruzione del labirinto o del nervo | Oggettiva rotatoria che scompare in seguito | Ipoacusia di grado variabile, recettiva | SI | Batte verso il lato sano | Dirette verso il lato lesio (Barré armonica) | Diminuita o assente dal lato lesio |
| Sindrome centrale disarmonica | Lesioni delle vie sopra nucleari | Soggettiva | Normale | NO | Spesso verticale, talvolta assente | Dirette verso il lato dove batte il nistagmo spontaneo (Barré disarmonica) | Aumentata nelle lesioni cerebellari |

→ **Origine centrale (lesione sopranucleare)**

Le caratteristiche di una sindrome centrale disarmonica sono riassunte nella tabella soprastante. Il nistagmo in genere può essere di secondo grado di intensità, direzione e frequenza a seconda della sede di lesione. Questi tipi di nistagmo non sono molto specifici per la sede di lesione ad eccezione dei seguenti, più indicativi:

- **Tumore dell'angolo pontocerebellare:** nistagmo orizzontale che batte verso il lato del tumore, e anche meno intenso che batte verso il lato opposto; nistagmo verticale nello sguardo verso l'alto
- **Lesioni della banderella longitudinale posteriore:** nistagmo orizzontale o verticale di II grado, oppure dissociato, o monocolare (verticale o orizzontale)
- **Lesioni mesencefaliche:** rotatorio

Lesioni del cervelletto possono probabilmente provocare nistagmo ma non è chiaro, lesioni cerebrali usualmente non lo provocano.

Vertigine

Sensazione erronea di movimento del proprio corpo (soggettiva) o degli oggetti circostanti (oggettiva). La soggettiva lieve può anche essere una sensazione di ricevere una spinta o di cadere, o incertezza nella postura.

Sebbene la vertigine sia in genere un sintomo labirintico, può essere dovuta anche ad alterazioni della funzione oculare, corticale e della sensibilità propriocettiva muscolare.

E' quindi importante valutare diverse componenti come tipo della vertigine, epoca di insorgenza, movimenti e circostanze scatenanti, sintomi associati eccetera.

→ **Vertigine oculare**

in genere per alterazioni dell'apparato diottrico o per diplopia, rapido passaggio di oggetti nel campo visivo. La ricerca di queste condizioni e il test di scatenamento optocinetico permettono la diagnosi

→ **Lesione labirintica**

forma più comune, ha carattere oggettivo, esordio acuto, entità rilevante. Spesso assume carattere posizionale e si accompagna al nistagmo ed alterazioni della funzione neurovegetativa. Possono essere di vario tipo:

- **Forme posizionali periferiche:** in seguito all'assunzione di determinate posizioni del capo, a carattere parossistico, durano circa 10 secondi ed hanno una latenza di 2-15 secondi. In genere da distacco degli otoliti (traumatico)
- **Forme posizionali centrali:** sempre in seguito all'assunzione di posizioni del capo, ma con durata maggiore (60 secondi), nessuna latenza, minore intensità. Sono legate a lesioni centrali
- **Malattia di Ménière:** la vertigine insorge in forma rotatoria accompagnata da acufeni e da sordità
- **Neurite vestibolare virale:** evoluzione benigna 1-2 settimana
- **Infezioni dell'orecchio medio:** herpes oticus ed otiti medie croniche purulente
- **Traumi cranici o cervicali:** vertigine in genere isolata e benigna; se non si risolve può essere per frattura dell'osso temporale
- **Tossiche endogene:** da farmaci, metaboliti, agenti professionali
- **Malattie sistemiche:** anemia, policitemia, sindromi emoreologiche, vasculiti.
- **Trombosi dell'arteria uditiva interna:** non è mai isolato, e si ha anche atassia statica e dinamica
- **Chinetosi:** abnorme stimolazione vestibolare provocata da ripetuti movimenti del capo con vertigine, nausea, vomito e disturbi viscerali. La chinetosi è provocata da stimolazione come nei viaggi in mare o in altri mezzi.

→ **Lesioni cerebellari**

Per lesione acuta del lobo flocculo-nodulare, non è rotatoria e c'è tendenza alla caduta verso un lato e all'indietro. Poiché è praticamente sempre causata da processi espansivi o emorragici, non si sa se derivi dal cervelletto o dal contemporaneo interessamento dell'angolo ponto-cerebellare. E' sempre associata a turbe atassiche dinamiche o statiche.

→ **Lesioni del tronco**

Vertigine ad insorgenza insidiosa, discontinua e meno intensa. Sono scarsi i segni vegetativi, e c'è nistagmo particolare. Sono presenti segni neurologici da compromissione dei nuclei pontini. Le cause sono:

- Sclerosi multipla
- Processi tumorali
- Patologia vascolare

→ **Lesioni corticali**

Raramente nell'uomo. Esiste un'area di proiezione vestibolare specifica e una lesione di quelle aree (temporali) può provocare una sensazione di precipitare, accompagnata da intensa angoscia e frequenti allucinazioni uditive e visive. La causa più frequente è ovviamente un processo espansivo temporale.

15.7 NERVO GLOSSO-FARINGEO (IX)

Il IX è un nervo misto con diverse componenti le cui fibre si riuniscono nella porzione ventrale e caudale del ponte per decorrere posteriormente all'orofaringe. Abbandona il cranio uscendo dal forame giugulare con il X e l'XI

| | |
|------------------|---|
| Motoria somatica | Nasce dal nucleo ambiguo, un lungo nucleo motorio mediale al nucleo del V che |
|------------------|---|

| | |
|--------------------|---|
| | contiene fibre motorie per il IX, X e XI nervo cranico. Le fibre del IX innervano il muscolo stilofaringeo che costituisce la parte laterale e superiore del faringe e con il X costituisce il plesso faringeo |
| Motoria viscerale | Fibre che nascono dal nucleo salivatorio superiore, e raggiungono in periferia il ganglio otico innervando la parotide |
| Sensitiva speciale | Innerva il terzo inferiore della lingua dal punto di vista gustativo, raggiunge il ganglio petroso inferiore e da qui il nucleo del tratto solitario dove converge tutta la sensibilità della lingua (anche dal V e dal VII). Porta anche la sensibilità del faringe e dell'istmo delle fauci |
| Sensitiva generale | Innervazione cutanea dell'orecchio, via ganglio petroso superiore |

Funzione sensitiva e motoria

Il riflesso glossofaringeo si stabilisce stimolando la parete posteriore del faringe e si ha normalmente la contrazione del faringe superiore con riflesso del vomito. Le vie sono quelle della sensibilità viscerale che dal tratto solitario, tramite interneuroni, contattano il nucleo ambiguo. Il vomito viene scatenato dall'attivazione del nucleo motore dorsale del vago.

La deglutizione può essere esaminata facendo inghiottire un cibo solido o liquido.

Il segno della tendina è il movimento trasversale ritmico del muscolo costrittore superiore del faringe quando il paziente emette la vocale "a" in caso di paralisi unilaterale del glossofaringeo.

La lesione unilaterale del IX produce la paralisi monolaterale del movimento di elevazione del faringe (muscolo stilofaringeo) e la scomparsa omolaterale del riflesso faringeo, oltre alla anestesia del III posteriore della lingua e del meato acustico esterno.⁵

Le lesioni soprannucleari sono nel contesto della SLA, delle malattie demielinizzanti, nelle lesioni vascolari.

Cause di lesione:

- Sindrome dell'angolo pontocerebellare
- Lesioni del forame giugulare (tumori, gliomi, fratture della base)
- Lesioni retrofaringee e dello spazio posteriore alla parotide
- Nevralgia del glosso-faringeo (Rara)

Funzione del gusto

In genere la parte anteriore è affidata al VII con la via nervo linguale → corda del timpano → ganglio genicolato → tratto solitario, e la parte posteriore al IX con la via glossofaringeo → ganglio petroso → tratto solitario.

Non è però raro che solo uno dei due nervi raccolga la sensibilità di tutta la lingua. Dal nucleo del tratto solitario le fibre vanno via lemnisco gustativo al nucleo postero-ventrale del talamo, e alcune si portano all'ipotalamo per rendere possibili alcune connessioni riflesse (secrezione salivare).

L'esame del gusto si attua stimolando vari punti dei 2/3 anteriori della lingua, a destra e a sinistra, con batuffoli di cotone imbevuti di zucchero (dolce), sale (salato), acido citrico (acido) e chinino (amaro). Il paziente non deve parlare ma indicare le risposte su un foglio di carta, per non diffondere lo stimolo altrove.

Le alterazioni che si trovano sono in genere sono l'ipo o agenusia (diminuzione o perdita del gusto), la disgenusia (distorsioni del gusto) o allucinazioni gustative. Prima di prendere in considerazione cause neurologiche eseguire attento esame cavità orale.

- **Lesioni nervose periferiche:** una anestesia dei 2/3 anteriori è del VII (corda del timpano o ganglio genicolato) o del V (nervo linguale, ramo mandibolare). Una anestesia del 1/3 anteriore è del IX
- **Lesione del nucleo del tratto solitario:** anestesia dell'emilingua omolaterale
- **Farmaci o agenti fisici:** possono causare alterazioni del gusto
- **Traumi:** lesioni del nervo linguale a seguito di laringoscopia o estrazioni dentarie. La lesione del nervo olfattivo porta a volte agenusia.

⁵ l'unico modo per produrre una anestesia completa della lingua è la resezione del fascicolo del tratto solitario, ossia le fibre nervose che dal nucleo del tratto solitario vanno al talamo e poi in corteccia

- **Lesioni corticali e del tronco encefalico:** sono raramente causa di alterazioni gustative (in genere sindromi neoplastiche temporali) mascherate da sintomi più gravi
- **RARO:** aneurismi dissecanti della carotide possono dare disgenusia e parestesie faciali.

15.8 NERVO VAGO (X)

Il nervo vago viene descritto insieme alla branca interna dell'XI. Questa branca infatti si fonde con l'XI prima dell'uscita dal forame giugulare, e successivamente si separa dal resto dell'XI per fondersi con il X. Le componenti sono 5.

| | |
|--------------------------------|--|
| Motoria somatica | Le fibre originano dal nucleo ambiguo, emergono dal solco retrolivare, e costituiscono il plesso faringeo assieme alle fibre corrispondenti del IX. Innervano il palato molle e i muscoli laringei da sole. L'innervazione del laringe è provveduta dal vago tramite i rami laringeo superiore e laringeo inferiore (ricorrente vagale) che è un punto delicato per la sua possibile lesione in corso di interventi della tiroide. Il laringeo inferiore innerva tutti i muscoli intrinseci del laringe escluso il cricotiroideo |
| Motoria viscerale | Le fibre nascono dal nucleo motore dorsale del vago che origina a livello del bulbo lateralmente al XII e sotto il pavimento del IV ventricolo. Fornisce i rami nervosi per l'espletamento delle funzioni parasimpatiche fino al plesso celiaco (vedi capitolo sul SNA) |
| Somatica generale | Cute dell'orecchio → ramo auricolare del vago → Ganglio giugulare o superiore → nucleo del V |
| Sensibilità viscerale generale | Innervazione viscerale di tutti gli organi innervati dal parasimpatico cervicale. La branca afferente segue il nervo vago, la branca centrale si scarica al fascicolo solitario. Costituisce la base per tutti i riflessi viscerali vagali |
| Sensibilità viscerale speciale | Poche fibre ai bottoni gustativi dell'epiglottide, che fanno epiglottide → ganglio nodoso inferiore → fascicolo solitario |

Semeiotica (funzioni non viscerali)

Si esaminano:

- **Muscoli del palato molle:** emissione di suoni continui e prolungati "a". In caso di paralisi deviazione dell'ugola dal lato sano e mancato sollevamento del palato da quello malato. Nelle lesioni bilaterali il palato non si solleva, manca il riflesso palatino (sollevamento del palato toccandolo). C'è in genere rigurgito dei cibi liquidi dal naso⁶ e rinolalia.
- **Muscoli faringei:** abbassamento della parete faringea dal lato lesso e assenza di riflesso, disfagia per i liquidi
- **Muscoli laringei:** la laringoscopia mette in evidenza una posizione intermedia della corda vocale dal lato interessato.
- **Disturbo sensitivo:** palato, faringe, laringe, conca auricolare

Patologia da lesione

La lesione bilaterale del vago produce **morte immediata** per paralisi cardiorespiratoria.

Le lesioni unilaterali mostrano quello che si è detto sopra. Il nervo laringeo ricorrente può essere colpito isolatamente. Sempre nelle forme unilaterali si può osservare tachicardia e bradipnea.

Le **cause** sono:

- **Lesioni nucleari:** ischemia, tumori, SLA, e di regola ci sono segni di compromissione delle regioni circostanti
- **Lesioni della fossa posteriore:** il vago è colpito insieme a IX, XI e XII. La causa è la GB, i tumori del globo giugulare e le metastasi
- **Tronco nervoso:** a livello giugulare per tumori, aneurismi, linfonodi o traumi
- **Laringeo ricorrente:** aneurismi dell'arco aortico, linfonodi o tumori mediastinici

⁶ Classicamente si riferisce disfagia per i liquidi per una lesione del vago, per i solidi in caso di lesione del glossofaringeo. Questo dal punto di vista clinico è vero, ma dal punto di vista neurologico non ha una giustificazione perché il plesso faringeo è fatto sia dal vago che dal IX.

15.9 NERVO ACCESSORIO SPINALE (XI)

Nervo esclusivamente efferente somatico (motorio). Nasce in parte dal nucleo ambiguo, e in parte dalle radici spinali originate da un nucleo proprio (forse continuazione dell'ambiguo) da C1 a C5 o C6.

La parte spinale fuoriesce dal midollo e si porta nel cranio attraverso il forame occipitale, accollandosi alla porzione accessoria del vago. Le due porzioni, spinale e craniale, formano quindi il tronco dell'XI che esce dalla cavità cranica dal forame giugulare.

Poi si ridivide, dando un ramo interno che va con il vago, e un ramo estero con tutto il resto, che segue la giugulare e innerva lo SCM e parte del trapezio.

La funzione sul trapezio si valuta facendo spingere il capo lateralmente contro una resistenza: si apprezza una diminuzione della consistenza del muscolo e un deficit di forza.

Facendo sollevare la spalla contro una resistenza: il paziente non riesce a sollevarla.

La lesione **sopranucleare** interessa soltanto il nucleo ambiguo e quindi non le fibre che vengono dalle componenti spinale. La sintomatologia è soltanto un lieve abbassamento della spalla.

La lesione **nucleare** (che si estende al nucleo spinale) provoca paralisi e atrofia dei muscoli innervati con atteggiamento cadente delle spalle e approfondimento della fossetta sopraclavareare omolaterale. Se è bilaterale, la testa cade all'indietro.

La lesione nucleare è dovuta in genere a tumori o segni bulbari e cervicali alti. Sono presenti atrofia e fascicolazioni

A livello del collo può essere dovuta a complicanze chirurgiche, di traumi, a radioterapia.

Una lesione bilaterale del trapezio si riscontra nella miastenia grave, nella polimiosite in alcune distrofie muscolari.

15.10 NERVO IPOGLOSSO (XII)

Nervo solo motorio per i muscoli della lingua.

Il nucleo (che ha una rappresentazione somatotopica per i muscoli da innervare) è situato a livello bulbare sotto al pavimento del IV ventricolo. Riceve una innervazione controlaterale, e le sue fibre escono dal bulbo a livello del solco anteriore fra la piramide e l'oliva.

Esce dal cranio attraverso il forame condiloideo e si porta subito verso il basso. Sia da solo che ricevendo fibre dai primi segmenti cervicali innerva tutti i muscoli della lingua (quelli che finiscono in -glosso), l'omoioideo, lo sternioideo, lo sternotiroideo.

Inoltre durante il suo tragitto da una collaterale per il V, e porta fibre simpatiche a funzione vaso costrittrice che provengono dal ganglio cervicale superiore o dal plesso carotideo.

Essenzialmente l'esame di questo nervo consiste nella valutazione della funzione motoria della lingua (deviazioni, atrofia, fibrillazioni o fascicolazioni).

Si invita il paziente a protrudere la lingua, a spingerla contro la guancia a bocca chiusa valutando la forza di spinta.

In caso di lesione isolata dal XII unilaterale la lingua appare a riposo con la punta deviata verso il lato sano (azione del muscolo genioglosso residuo). La protrusione devia la lingua invece dal lato leso, perché il muscolo genioglosso controlaterale la spinge in fuori con le sue fibre che si incrociano.

La lesione sopranucleare invece provoca deviazione della lingua dal lato opposto alla lesione durante la protrusione, visto che l'innervazione del nucleo è controlaterale.

Nella lesione del nucleo l'emilingua appare atrofica e raggrinzita, se la lesione è bilaterale la lingua è tutta atrofica e presenta fascicolazioni. Si potrebbe distinguere la lesione nucleare dalla compromissione del muscolo orbicolare delle labbra: sembra infatti che la parte superiore del nucleo dell'ipoglosso abbia altre fibre per questo muscolo, ma non tutti sono d'accordo.

Le cause di lesione sopranucleare sono in genere vascolari e associate ad altri segni. A livello periferico il nervo può essere interessato da tumori o traumi, in genere in associazione con IX e X.

15.11 SINDROMI CHE DANNO LESIONI COMBinate DI NERVI CRANICI

- **Sindrome della parete laterale del seno cavernoso:** tumori ipofisari, meningiomi, aneurismi della carotide interna o trombosi del seno cavernoso possono dare lesioni di tutti gli oculomotori e anche delle branche sensitive del V. L'occhio può essere tumefatto per il deficit di ritorno venoso
- **Sindrome della fessura sfenoidale:** lesione dei tre oculomotori e anche della branca oftalmica del trigemino, per la frattura della piccola ala dello sfenoide, aneurismi carotidei, tumori.
- **Sindrome dell'apice orbitario:** come sopra ma anche lesione del nervo ottico. Se non ha genesi traumatica, ma è infiammatoria o diabetica o tumorale è detta sindrome parasellare
- **Sindrome di Garcin:** lesione unilaterale di tutti i nc dal III al XII dovuta ad un sarcoma della base o tumore infiltrante del rinofaringe
- **Sindrome di Gradenigo:** paralisi del VI e lesione del trigemino con nevralgia. Causata dall'infiammazione della rocca (otite purulenta) o frattura del suo apice. Oggi è molto rara
- **Sindrome dell'angolo pontocerebellare:** lesione in successione dell'VIII, del V e del VII per compressione da cause espansive (neurinoma dell'acustico, meningiomi, cisti). Successivamente si aggiunge la compressione del VI e in seguito atassia da compressione omolaterale con costante cefalea.
- **Sindrome di Tapia:** paralisi del X e del XII, talora dell'XI, per trauma del punto in cui ipoglosso e vago si incrociano. Si ha quindi emiparesi linguale e paralisi del n. laringeo ricorrente
- **Sindrome del foro lacero posteriore:** lesione dei nervi che escono da questo foro (IX, X, XI) con emianestesia del palato, faringe e laringe, paralisi della corda vocale e del palato, del trapezio e dello SCM, perdita del gusto nel terzo posteriore della lingua. Traumi o tumori del glomo giugulare.
- **Sindrome di Sicard/Collet:** per lesione del condilo e del foro lacero posteriore. Si ha la stessa sintomatologia della precedente con aggiunta di interessamento del XII e quindi emiparesi linguale.
- **Sindrome di Villaret:** uguale alla precedente, ma estendendosi posteriormente dietro alla parotide interessa anche il simpatico cervicale e presenta la sindrome di Bernard-Horner con miosi, enoftalmo, anidrosi, ptosi palpebrale.

CAP 16 FUNZIONI NERVOSE SUPERIORI

16.1 ALTERAZIONI DEL LINGUAGGIO

Si trattano qui le alterazioni del linguaggio in quei soggetti che hanno intatte capacità intellettive, visive e uditive normali. Questi disturbi sono principalmente tre.

Disfonia

Alterazione della qualità della voce, secondaria a danno nervoso periferico (ad esempio a sezione del ricorrente laringeo). Meno frequentemente dipende da una lesione centrale.

Disartria

Alterazione dei meccanismi motori che garantiscono la articolazione dei suoni. Se è tanto grave da impedire il linguaggio si parla di anartria. Va distinta dalle **dislalie** che sono alterazioni invece delle componenti muscolari o ossee, oppure da cause psicogene, ma comunque in assenza di lesioni neurologiche, e dalle disfonie o afonie che dipendono dalle alterazioni delle corde vocali. Alcune forme di disartria possono essere presenti in alterazioni afasiche, ma si distinguono perché nella disartria le alterazioni sono uniformi, indipendenti dallo stato emotivo del paziente e non riguardano il significato del linguaggio o la sequenza dei fonemi, ma solo l'articolazione dei suoni.

Cause:

- **Lesione bilaterale della via corticobulbare:** si riconosce per i gravi sintomi motori (diffusa ipostenia e aumento del tono con spasticità) da sezione della via piramidale, e per i deficit bilaterali dei nervi cranici. Si ha anche disfagia.
- **Lesione del secondo motoneurone:** ossia lesione dei nervi cranici implicati nell'articolazione del linguaggio. Dipende dal tipo di lesione: per il X si ha un deficit laringeo, per il IX un deficit velopalatino con voce nasale, per il V, VII e XII il deficit è orale
- **Lesione dei nuclei della base:** alterazione del tono posturale, acinesia, tremore o altri movimenti patologici dei muscoli fonatori che impediscono l'articolazione della parola. Sintomi tipici si riscontrano nel Parkinson
- **Lesioni cerebellari:** imprevedibili errori di sincronizzazione, di ampiezza e direzione del movimento associate a deficit di incoordinazione dei muscoli del linguaggio. Le parole sono intercese e molto scandite, con un tono monotono (voce robotica). Talora dopo incertezza il linguaggio assume vigore e tono sproporzionati (esplosione vocale).

Afasia

Alterazione dell'uso dei simboli verbali conseguente ad una incapacità di tradurre il pensiero in parole e le parole in pensiero. Non ci sono turbe dell'intelligenza o di apparati sensoriali o motori. Errori dell'espressione orale, disturbi della comprensione e difficoltà a reperire vocaboli adeguati sono i segni di una afasia, in cui l'articolazione della parola è integra (anche se in alcune forme il soggetto non parla).

Si manifesta in soggetti con lesione di specifiche aree dell'emisfero dominante e quindi non si deve confondere con il deficit dello sviluppo del linguaggio in età evolutiva.

Semeiotica dei disturbi afasici

I disturbi descritti di seguito si associano poi nei vari tipi di afasia o "sindromi afasiche". Comunemente si analizza il linguaggio dividendolo in espressione orale, ripetizione, comprensione orale, lettura e scrittura.

Espressione orale

Nel corso di una conversazione libera, su vari temi, e facendo eseguire prove di descrizione di oggetti, costruzione di frasi, formulazione di serie.

→ **Alterazioni della parola**

- **Errori fonologici:** in corso di afasia in assenza di disturbi dell'articolazione (tata invece di casa, talovo invece di tavolo)
- **Parafrasie letterali**
 - Sostituzione (ferra al posto di terra)
 - Soppressione (ippotami invece di ippopotami)

- Addizioni (papa invece di papà)
- Spostamenti (sucido invece di suicidio)
- Assimilazioni (il suono viene trasformato nel corrispettivo sordo, come pambino invece di bambino)

Il paziente fa numerosi tentativi di correggere la parola, in una ripetizione continua di suoni sempre sbagliati che diventa un linguaggio incomprensibile. Lo stato emotivo e il tipo di prestazione richiesta influenza molto i risultati, e ad esempio ripetere preghiere, modi di dire, bestemmie e altre frasi che il soggetto usa automaticamente è molto più facile.

→ Alterazioni della frase

- **Disturbi di contiguità:** incapacità di ordinare dal punto di vista grammaticale o sintattico vocaboli corretti
 - Agrammatismo: incapacità di utilizzare correttamente le norme grammaticali (singolari e plurali, verbi, articoli...)
 - Paragrammatismo: forma sintattica preservata, ma abbondanti errori di grammatica
- **Disturbi di selezione:** grave riduzione della quantità di parole disponibili (**anomia**) che può essere riferita sia a singoli vocaboli che a frasi o contesti (colori, nomi propri...). Il disturbo non è specifico, ed è molto variabile. Lesioni temporali possono associarsi ad una estrema povertà lessicale. Altri tipi di disturbi di selezione specifici sono;
 - **Stereotipie verbali:** emissioni ricorrenti di una parola, sillaba che viene ripetuta continuamente, spesso in maniera involontaria
 - **Parafraze semantiche:** sostituzione di parole con altre della stessa categoria (cane/gatto) o no
 - **Neologismi:** sostituzione di parole con altre che non esistono.

La frequenza elevata di queste alterazioni può rendere il discorso del tutto incomprensibile, sia per l'utilizzo di neologismi che di sostituzioni semantiche. Quando questo avviene senza contemporanee alterazioni dell'articolazione della parola o della fluenza verbale, si ha l'impressione che il soggetto parli correntemente una lingua straniera e incomprensibile (gergofonia).

→ Alterazioni della fluenza verbale

La fluenza viene misurata sul numero di parole pronunciate, la lunghezza delle frasi, l'intonazione del discorso (prosodico o melodico), la presenza di pause, l'utilizzo di parole significative (verbi, nomi, aggettivi) rispetto a congiunzioni ed intercalari.

Per le afasie è un criterio importante, tanto che la maggior parte di esse possono essere distinte in afasie fluenti ed afasie non fluenti. Le due forme sono legate rispettivamente ad una lesione post-rolandica e pre-rolandica.

Nella forma non fluente il linguaggio è ridotto (minore di 10 parole al minuto), le frasi sono fatte da poche parole, con pause e inceppi e difficoltà a produrre la corretta sequenza di suoni. L'emissione è distorta nel ritmo e nella melodia. L'afasico non fluente è consapevole della difficoltà a comunicare il proprio pensiero e può avere delle vere e proprie crisi di disperazione.

Nella forma fluente invece si ha una emissione rapida di parole con prevalenza di congiunzioni e intercalari; il discorso però, sebbene fluido e scorrevole, è privo o quasi di contenuti informativi, e possono esserci parafrasi e neologismi tale da renderlo del tutto incomprensibile. Il paziente non sembra presentare nessuna difficoltà a parlare, e la melodicità del discorso è normale: il paziente non è consapevole del deficit e non si accorge che l'altro non comprende il suo linguaggio.

Ripetizione

La ripetizione di parole che vengono somministrate al soggetto può essere carente sia per incapacità di comprensione (sordità verbale pura) che per difetti di articolazione della parola. Ma la ripetizione è una funzione a sé stante che può avere le sue alterazioni.

Alterazioni della ripetizione in più o in meno (dall'ecolalia all'incapacità di ripetere) possono essere indicative della presenza di una specifica lesione.

Comprensione orale

Viene valutata chiedendo al soggetto di effettuare una serie di compiti e indicare oggetti su designazione orale. Comunemente si usa il test dei gettoni per evidenziare deficit con compiti di crescente complessità: si mettono vari gettoni diversi per dimensioni, forma e colore, e si chiede di:

- Toccare un gettone grande
- Toccare un gettone grande e quadrato
- Toccare un gettone grande, quadrato e verde

E così via.

Le alterazioni della comprensione orale possono essere a diversi livelli:

- Udito
- Identificazione dei fonemi elementari
- Associazione di fonemi in parole e comprensione del significato
- Associazione delle parole in frasi

Tutti gli esami della funzione del linguaggio permettono di identificare dov'è il deficit. In genere negli afasici il deficit è di livello semantico, ossia la comprensione delle parole e la loro associazione in frasi.

Letture

L'alessia è l'incapacità di comprendere lo scritto e la difficoltà di leggere ad alta voce. Tuttavia i due disturbi sono distinti in alcuni pazienti.

La dislessia invece è la difficoltà di apprendere la lettura per cause insorte in età evolutiva.

Il disturbo si valuta facendo eseguire ordini scritti al paziente, e dipende dalla incapacità di comprendere singole lettere (alessia letterale) o parole (alessia verbale). In genere quadri di afasia con compromissione verbale si associano alla difficoltà di lettura per la stretta correlazione fra la comprensione orale e quella scritta.

Scrittura

Disturbi della scrittura non legati a deficit puramente motori si chiamano agrafia; si può avere agrafia solo se si è in grado di scrivere, naturalmente.

La scrittura mette in moto meccanismi diversi e accanto ad una agrafia pura si distingue:

- Agrafia afasica: associata a disturbi linguistici
- Agrafia aprassica: associata a deficit delle prestazioni gestuali
- Agrafia spaziale: deficit dell'orientamento

Nella forma afasica gli errori e i deficit nella scrittura hanno forti attinenze con quelli del linguaggio parlato: è interessante il fatto che nelle forme gravi il paziente può comunque copiare i caratteri del testo da uno scritto come se fosse un disegno.

Deficit della comunicazione non verbale

Ci sono molti elementi linguistici non verbali che sono compromessi parimenti all'espressione orale. Questi aspetti sono soprattutto la musicalità (prosodia) e la gestualità del linguaggio.

La prosodia può essere affettiva (intonazione del discorso che esprime un sentimento) o pragmatica (intonazione del discorso che esprime un significato, come un ordine o una domanda). In genere le lesioni dell'emisfero destro compromettono la prosodia affettiva, lesioni del sinistro quella pragmatica.

Base neurofisiologica del linguaggio

Gli emisferi corticali sono "specializzati" in maniera diversa, ossia alcune funzioni nervose superiori subiscono un processo di lateralizzazione che le porta ad essere svolte in maniera asimmetrica dai due emisferi. E' il caso del linguaggio, che risiede in centri dell'emisfero sinistro nel 95-99% dei destrimani. L'afasia che dipende da lesione dell'emisfero non dominante (1-5% dei casi) è detta crociata.

Il processo è geneticamente determinato (anche alla nascita vi sono, nell'emisfero dominante, strutture cellulari istologicamente analoghe ai centri del linguaggio dell'adulto, in misura maggiore che in quello non dominante). La lateralizzazione vera e propria inizia a 3-4 anni di vita e verso i 12-15 anni è concluso. Molto

raramente lesioni del centro del linguaggio in età infantile danno afasia permanente (e comunque di tipo non fluente).

Classicamente si concepisce l'organizzazione dei centri del linguaggio come attorno a "due poli", uno posteriore corrispondente alla prima circonvoluzione temporale (area 22, Wernicke) e uno anteriore, a livello del piede della terza circonvoluzione frontale (aree 44 e 45, Broca). Queste due aree avrebbero rispettivamente la funzione di tradurre in immagini verbo-acustiche comprensibili i suoni ricevuti e di elaborazione di immagini verbo-motorie che si trasformano in parole.

A questi due poli le moderne tecnologie di imaging aggiungono diverse strutture:

- **Fascicolo arcuato:** via di connessione fra i due centri
- **Cortece uditive primarie**
- **Terzo inferiore della corteccia motoria e somestesica**
- **Giro angolare e giro sopramarginale (aree 39 e 40)**
- **Regioni anteriori del lobo temporale (aree 20, 21 e 38):** forse funzione selettiva di reperire parole nel discorso. Addirittura la lesione della 38 impedisce la rievocazione di nomi propri, le altre due impediscono i nomi comuni e propri
- **Gangli della base:** lesioni della testa del caudato possono provocare una afasia intermedia fra quella fluente e non fluente (detta anche atipica). Lesioni dei nuclei antero-laterali del talamo di sinistra possono provocare afasia sensoriale corticale.
- **Area supplementare motoria e giro del cingolo:** ruolo importante nell'iniziare e mantenere il flusso verbale, e nel mantenere l'attenzione durante il discorso. Le lesioni di queste aree non provocano afasia, ma acinesia e mutismo di vario grado.
- **Emisfero non dominante:** la sua lesione dà difficoltà di articolazione, della prosodia, ed eloquio povero di vocaboli.

Sindromi afasiche

Sono 8, distinguibili sulla base dello schema allegato

Afasia di Broca (non fluente)

Prototipo dell'**afasia non fluente**, questa forma è caratterizzata da una produzione orale scarsa, male articolata e laboriosa. In genere sono frasi brevi (anche singole parole) e segni di agrammatismo. Migliori prestazione con le serie automatiche (numeri, lettere)

Il soggetto è **consapevole** della propria condizione: dopo diversi tentativi può arrabbiarsi e compaiono allora bestemmie o intercalari che il soggetto pronuncia correttamente perché automatici e connessi con uno stato emozionale di pertinenza dell'emisfero destro (reazioni catastrofiche).

La **ripetizione** è sempre alterata (elemento importante), la **comprensione orale** è in genere compromessa in maniera lieve, il soggetto legge e comprende lo scritto ma non riesce a scrivere per niente.

Sia la sintomatologia che i fattori prognostici risiedono nella dimensione della lesione: se la lesione è limitata all'area di Broca si ha solo una modesta sindrome afasica minore con disprosodia ed errori fonetici, rapidamente reversibile.

Alcuni segni focali di lesione sono una emiplegia destra, e aprassia bucco-lingo-faciale, da lesioni dell'area motoria vicina.

Afasia di Wernicke (Fluente)

Afasia fluente con eloquio spontaneo e scorrevole, ma incomprensibile e logorroico. Si può avere due tipi di eloquio: con parafrasi fonemiche e semantiche, ma con risparmio della struttura grammaticale della frase, oppure un eloquio con neologismi e gergofasia, del tutto incomprensibile e straniero.

Due esempi:

“La albero ha miagolato come una cane”

“Asturolo la fergola babboria nel suowoe broadfore”

In tutti i casi la **prosodia** è corretta e la mimica e gestualità del linguaggio sono conservate.

Il soggetto è **del tutto inconsapevole del deficit**.

Comprensione orale e ripetizione sempre alterate. La lettura ad alta voce è disturbata, come la comprensione dello scritto: in alcune forme lo scritto è molto meglio comprensibile che il parlato, fino ad arrivare all'afasia verbale pura che è una forma a sé

Essendo in rapporto con una lesione del terzo posteriore delle prime due circonvoluzioni temporali, si associano segni focali, ma poco definiti, come:

- Disturbi della sensibilità (emipoestesia)
- Deficit piramidali (emiparesi)
- Emianopsia laterale omonima destra (lesione corteccia visiva)

Afasia di conduzione

Considerata una degenerazione dell'afasia di Wernicke, attribuita ad una alterazione della memoria a breve termine.

Esiste una specifica serie di deficit:

- Difficoltà alla ripetizione
- Anomia
- Difficoltà di comprensione orale
- Alterazioni della scrittura e lettura

Esiste una forma "anteriore" con deficit di espressione più marcati (anomia e parafrasi) e una con deficit di comprensione "posteriore".

In tutti i casi l'eloquio è fluente, e ogni tanto sono presenti delle anomalie che il paziente supera con frasi fatte nelle quali abbondano parafrasi.

Sembra legata ad una lesione del fascicolo arcuato e quindi si chiama di conduzione perché il deficit sarebbe nella trasmissione delle immagini verbali dal polo posteriore a quello anteriore. I segni focali a cui si associa sono molti e variabili.

Afasia globale

Eloquio non fluente con gravi alterazioni della comprensione orale.

Si ha spesso l'abolizione del linguaggio normale, con la produzione stereotipata di poche sillabe: a volte la prosodia elementare è conservata e il paziente da ai toni che emette una intonazione triste, lieta, interrogativa secondo il suo stato d'animo, riuscendo a comunicare elementarmente.

La comprensione e la ripetizione sono nulle.

La sindrome prevede la non funzione di entrambi i centri del linguaggio, anteriore e posteriore, anche se si può avere per lesioni meno estese e limitate soltanto all'area di Wernicke.

Caratteristicamente la lesione si associa ad emiplegia destra e emianopsia laterale omonima destra.

Afasia Transcorticale Motoria (ATM)

E' una afasia esclusivamente di produzione, nella quale sono normali la comprensione orale, la ripetizione e la comprensione dello scritto.

Sono invece alterate la scrittura e la lettura ad alta voce; l'eloquio è molto ridotto, con andamento balbettante e sillabico, assenza di prosodia e agrammatismo. Il paziente sembra non avere interesse a parlare. La lesione è localizzata in aree premotorie vicino all'area di Broca, con associati emiparesi o emiplegia destra. Usualmente l'area di Broca stessa è poco danneggiata.

Afasia Transcorticale Sensoriale (ATS)

Forma con comprensione compromessa, ripetizione intatta, afasia fluente. In evidente contrasto la facilità della ripetizione e il profondo deficit di comprensione: accanto ad un linguaggio simile alla Wernicke, il paziente emette anche ecolalie e una buona lettura ad alta voce (anche se non comprende).

Il deficit è non nella ricezione dei messaggi verbali, ma nella loro associazione ad un significato, che rende impossibile la comprensione.

Afasia transcorticale mista

Detta anche sindrome da "isolamento" dell'area del linguaggio, è caratterizzata da una compromissione dell'espressione orale e della comprensione ma buona capacità di ripetere. E' come quella di sopra ma non fluente.

In pratica il paziente non comprende, non parla, ma può ripetere tutto quello che sente. E' in pratica la somma dei deficit delle lesioni transcorticali descritte. Sembra che il deficit sia nelle connessioni fra la corteccia del linguaggio e il resto della corteccia (da cui il termine "isolamento").

Afasia anomica

Ultima forma di afasia, è un tipo di anomia talmente marcato da costituire una sindrome a sé.

Il paziente ha un eloquio fluente e una buona comprensione orale, ed è in grado di ripetere quello che sente. Tuttavia l'eloquio è praticamente tutto un'anomia, con utilizzo di espressioni vuote di informazioni (sostituzione di sostantivi con congiunzioni generiche come "coso", "roba", "affare") oppure circonlocuzioni che creano nuovi problemi di reperimento dei vocaboli. Dice spesso frasi come "c'è l'ho sulla punta della lingua", "ora non mi viene", "quel coso... come si chiama?".

Praticamente come parla il mi babbo.

L'anomia di questo livello può essere prodotta da diversi tipi di lesione nelle aree implicate nel linguaggio.

Altre afasie

Esistono delle afasie così dette "pure" per via della compromissione di un solo aspetto isolato del linguaggio:

- **Afasia motoria pura:** soltanto un deficit dell'articolazione della parola, senza altri aspetti di compromissione
- **Sordità verbale pura:** alterazione della comprensione orale sola (è normale la comprensione dello scritto)
- **Alessia:** forma isolata di comprensione dello scritto. Il paziente riesce anche a scrivere, ma non a copiare un testo (se non ricopiando i caratteri).
- **Agrafia pura:** forma di alterazione isolata della scrittura. Il deficit è nel piede della seconda circonvoluzione frontale.

Altre alterazioni del linguaggio si possono avere in corso di demenza, giustificate dai deficit cognitivi. La maggior difficoltà si ha nel reperimento delle parole e nella comprensione (verbale o scritta).

16.2A PRASSIA

Si definisce come l'incapacità di compiere intenzionalmente gesti e sequenze motorie normalmente appresi, in assenza di deficit motori. E' quindi un disturbo della gestualità con funzione motoria integra.

I gesti di questo tipo sono sequenze motorie che all'inizio vengono appresi con uno sforzo di attenzione ed una esecuzione volontaria (andare in bici, scrivere a macchina, suonare uno strumento) e successivamente diventano "automatici", molto più fluidi, senza un controllo cosciente se non per iniziare e smettere.

Esistono due grandi gruppi di aprassie, quelle "ideatorie" in cui il soggetto ha perso lo schema motorio appreso e "non sa cosa fare" e quelle "motorie" in cui lo schema è noto, ma il soggetto non sa come metterlo in pratica.

In genere l'aprassia è un disturbo del gesto intenzionale: ossia il soggetto può essere in grado di fare un gesto (come soffiare) se deve spegnere una candela, ma non essere capace se gli viene ordinato di soffiare e basta. Una ampia casistica letteraria dimostra che i movimenti volontari e quelli automatici sono promossi da aree diverse della corteccia. La dissociazione automatico-volontaria è una regola nell'aprassia.

Una aprassia non interferisce molto con la vita del soggetto, già automatizzata, e si rileva quando:

- Il soggetto deve imparare un nuovo schema motorio
- Il soggetto compie gesti "non finalizzati" a qualche azione appresa, ad esempio muovere ritmicamente le mani come per scrivere a macchina, ma *senza* scrivere a macchina davvero.

Prima di descrivere le sindromi aprassiche, parliamo di due aprassie che si verificano in associazione con altre malattie:

- **Aprassia della marcia:** il paziente è in grado di muovere le gambe senza problemi, come ad esempio a letto, ma trova notevole difficoltà o impossibilità a farlo per camminare. Si verifica spesso nel Parkinson
- **Aprassia dello sguardo:** il paziente muove gli occhi in ogni direzione, ma se gli viene chiesto di fissare lo sguardo da qualche parte non è in grado di farlo

Aprassiasemeiotica

E' il tipo più specifico: nelle altre aprassie il soggetto non riesce a fare gesti particolari, legati a qualche specifico contesto. Qui il deficit è nella gestualità in genere.

Prima della valutazione si devono escludere disturbi fasici, o deficit gnosici (vedi oltre, agnosie). Si procede ad esplorare la gestualità in tutti i settori, facendo prove semplici di simulazione come:

- **Faccia:** soffiare, guardare in alto, annuire, raschiare la gola, mostrare la lingua, toccarsi il naso, dare un bacio...
- **Arti:** usare il martello, le forbici, lo spazzolino da denti (gesti detti **transitivi**, perché implicano uso degli oggetti, ma *senza* avere questi oggetti in mano), oppure fare il segno della croce, il saluto, ciao, mandare a quel paese (gesti intransitivi)

In presenza di aprassia il gesto può essere incerto, goffo; oppure contenere elementi estranei o essere incompleto; ancora, può essere sostituito da gesti corretti ma che non hanno relazione con quanto richiesto, e infine può essere composto da sequenze corrette ma nell'ordine sbagliato.

Dal punto di vista neuropatologico, i vari tipi di aprassia sembrano legati a lesioni dell'emisfero sinistro, nel quale classicamente risiede l'abilità di ordinare le sequenze motorie da eseguire, in maniera tanto maggiore quanto la sequenza è nuova e sconosciuta.

Tuttavia l'emisfero destro partecipa in maniera attiva, e le gravi forme di atassia si associano a lesione di entrambi gli emisferi (tutto è invertito nel mancino).

Le aree coinvolte sono quella premotoria, quella parietale e quella del corpo calloso.

Vediamo adesso i tipi di aprassia semeiotica

Aprassia ideomotora

Alterazione specifica dei gesti **intransitivi** (cioè quelli che non servono per usare un oggetto), come quelli simbolici (significativi) o non significativi.

Sono conservati i gesti transitivi (come martellare, segare, avvitare...).

La conoscenza delle sequenze motorie è conservata, e il paziente può descriverle, ma non riesce ad applicarle.

I gesti, quando il paziente prova a farli, sono distorti per la presenza di sequenze motorie che non c'entrano niente o per la deformazione a causa di movimenti parassiti o ripetitivi. Ci sono anche errori di direzione o errato ordine delle frequenze.

Il paziente ha consapevolezza degli errori; il disturbo è bilaterale, colpisce il tronco, gli arti e la faccia. Possono esserci anche forme isolate come l'aprassia bucco-linguale.

Una particolare forma di aprassia ideomotora si ha nelle lesioni del corpo calloso: la disconnessione fra emisfero destro e sinistro fa sì che il primo non possa ricevere la decodificazione degli ordini ricevuti dall'emisfero sinistro, dove risiede il centro del linguaggio.

Di conseguenza, il paziente non è in grado di eseguire ordini con la parte sinistra del corpo, che dipende dall'emisfero destro, mentre li esegue a destra.

L'aprassia scompare quando il paziente esegue sequenze motorie apprese o su imitazione (emiaprassia da comando verbale)

Aprassia ideatoria

Impossibilità di manipolare ed usare oggetti. Quindi si ha una aprassia dei gesti transitivi, in particolare se ci sono da fare sequenze motorie prolungate, nelle quali si osserva una progressiva deviazione dal gesto originale.

Inoltre il paziente non è in grado di descrivere la sequenza da eseguire per fare il gesto. Il gesto può essere sovvertito in tutti i modi: nell'usare lo spazzolino il paziente può solo metterci sopra il dentifricio, o strofinarsi subito i denti con lo spazzolino pulito, o direttamente con il tubo del dentifricio; può anche fare cose che non c'entrano come pulirsi i vestiti con lo spazzolino.

Aprassia bucco-linguo-facciale

Impossibilità di eseguire su comando movimenti gestuali con la bocca, la lingua e la muscolatura facciale anteriore. Gli stessi movimenti possono essere eseguiti spontaneamente senza difficoltà, se associati ad uno schema automatico: impossibilità a protrudere la lingua su richiesta, ma il paziente riesce a leccare un francobollo.

Spesso si associa afasia non fluente, e si pensa che l'afasia sia legata all'aprassia dell'apparato fonatorio; ultimamente si ritiene però che le due lesioni dipendano da strutture vicine ma indipendenti.

Aprassia motoria (o innervatoria)

Detta anche aprassia di esecuzione pura. E' molto simile alla paresi: il soggetto non riesce a fare atti volontari o automatici, soprattutto se complessi, da un lato solo; tuttavia riesce a descriverli. Tuttavia a differenza della paresi non c'è ipostenia e la motilità compromessa è esclusivamente quella fine.

Si ha un disturbo di esecuzione senza deformazioni o confusione del gesto, m solo rallentamento ed impaccio nei movimenti fini (schioccare le dita, fare segni con le dita, girare le pagine di un libro).

Aprassiacostruttiva

Difficoltà di assemblare varie parti in un insieme ordinato, in assenza di disturbi visivi o della stereognosia. Il paziente non sa disegnare, copiare, comporre puzzle, o giocare con le costruzioni.

In casi gravi il paziente riesce solo a fare disegni amorfi e non disegna niente di quello che gli viene chiesto.

Frequentemente ci sono disturbi della scrittura.

Sono spesso associati disturbi della visivo-spaziali: il paziente presenta emidisattenzione, può ignorare una metà del disegno da copiare, e spesso disegna la copia in parte sovrapposto al modello originale, dimostrando di non saper valutare le relazioni spaziali fra i due oggetti.

Esistono due forme:

- Da lesione dell'emisfero destro: perdita della capacità di analizzare i rapporti spaziali fra gli oggetti e gli elementi
- Da lesione dell'emisfero sinistro: difficoltà di esecuzione motoria delle rappresentazioni spaziali che il soggetto costruisce correttamente nel pensiero astratto.

Nel primo caso, disegna cose con le varie parti sproporzionate o sovrapposte, accostate erroneamente. Nel secondo caso le varie parti del disegno sono correttamente ordinate, ma vengono rappresentate molto semplificate, stilizzate, e con evidente sforzo.

Aprassiadell'abbigliamento

Elettiva incapacità ad eseguire correttamente gli atti appropriati a vestirsi, in assenza di altre alterazioni.

Il paziente nei casi gravi non riesce a vestirsi, infila gli abiti nelle parti errate del corpo, non riesce ad abbottonare o allacciare le scarpe, eccetera. Non c'è distinzione fra gesti ordinati o volontari, automatici o intenzionali.

E' assai rara, e si associa a lesioni dell'emisfero destro. Talvolta coesiste emidisattenzione, altre volte il disturbo è bilaterale.

16.3 Agnosia

Incapacità di associare un significato ad una sensazione percettiva per il resto normale. Nella pratica, esistono agnosie solo per la vista, per l'udito, il tatto e la rappresentazione spaziale. Nel gusto e nell'olfatto, non ci sono mezzi per discriminare la sensazione dal suo significato.

Agnosia visiva

Deficit di riconoscimento e interpretazione di stimoli visivi. Lesioni parieto-temporo-occipitali. Sono specifiche per varie categorie.

Agnosia per oggetti e immagini

La forma **apercettiva** indica l'incapacità di riconoscere le proprietà elementari dell'oggetto (forma, colore, contorni) e quindi in genere non riescono ad accoppiare due oggetti uguali.

La forma **associativa** consiste nell'incapacità di attribuire un nome ed un significato ad un oggetto.

Le lesioni responsabili sono nel lobo occipitale

Agnosia per fisionomia (prosopoagnosia)

Incapacità di riconoscere persone note sulla base del loro viso. A volte vengono riconosciute, ma per il modo di vestire, e altre caratteristiche. La voce viene subito riconosciuta.

Nei casi gravi è compromessa la capacità di riconoscere le espressioni delle emozioni, o addirittura il sesso di un viso.

In genere si trova associata ad elementi indicativi di lesione dell'emisfero destro, come agnosia spaziale, aprassia costruttiva, aprassia dell'abbigliamento, deficit campimetrici omonimi sinistri.

La lesione è probabilmente localizzata nella parte basale dell'emisfero destro.

Agnosia per i colori

Serie di disturbi in cui si ha difficoltà di riconoscimento e utilizzazione dei colori in assenza di disturbi percettivi o linguistici.

Esiste:

- **Discromatopsia centrale acquisita:** cecità corticale per i colori, che appaiono pallidi o offuscati. Questo disturbo è legato alla regione di transizione occipito-temporale basale, a destra
- **Disturbo associativo:** incapacità di indicare il colore di oggetti familiari, nel contesto di una normale percezione del colore. Diventa impossibile dire ad esempio di che colore è l'erba o dire se un oggetto caratteristico (ad esempio il sole) è colorato male in un disegno. Si accompagna spesso ad afasia
- **Disturbo dell'identificazione verbale:** incapacità di indicare i colori su richiesta diretta, ma possibilità di discriminarli. E' una amnesia dei nomi dei colori (anomia per i colori). Si ha durante le sindromi di alessia pura (che non è quindi pura).

Agnosia spaziale

Serie di disturbi che hanno in comune la difficoltà di elaborare le informazioni derivanti dallo spazio esterno.

Si distingue in:

- **Deficit di localizzazione di un oggetto:** difficoltà a valutare la direzione, distanza e posizione di un oggetto nello spazio. Il paziente urta gli oggetti, oppure vede tutto come su una superficie piana, non sa unire due punti su una linea, stimare le grandezze eccetera.
- **Disturbi dell'orientamento topografico:** difficoltà o impossibilità a descrivere gli ambienti, anche familiari. Il paziente non riesce a orientarsi in luoghi noti nelle forme gravi, oppure, nelle forme lievi, ha difficoltà a descrivere quello che vede o la disposizione dei mobili in casa sua. E' caratteristica la impossibilità di trovare edifici noti nella propria città, o il proprio letto nella casa.
- **Emidisattenzione:** disturbo spaziale più frequente, è caratterizzato da un difetto di esplorazione di una metà dello spazio, in genere la sinistra per lesioni temporo-parieto-occipitali destre.
- **Sindrome di Balint:** è una triade sintomatologica legata ad una lesione parieto-occipitale dei due emisferi:
 - Paralisi psichica dello sguardo: con motilità oculare conservata
 - Difetti di attenzione visiva per stimoli periferici (in pratica è come se il campo visivo fosse ristretto: la periferia è vista ma ignorata dal paziente)
 - Atassia ottica: disturbo della coordinazione visiva che consiste in grossolani errori nel cercare di raggiungere un oggetto visto.

L'emidisattenzione merita qualche parola in più.

Coinvolge tutte le attività che richiedono attenzione all'emispazio corrispondente e quindi ignora tutto quello che si trova a sinistra, sia nel muoversi che nel leggere che nel disegnare. Può esserci emianopsia, ma la disattenzione non ne è la conseguenza (gli emianoptici comunque volgono lo sguardo verso la zona cieca ad esempio se sentono un rumore provenire da lì, questi pazienti no).

Nelle forme più lievi il difetto è rilevabile solo nel disegno e lettura, altrimenti il paziente ignora tutti gli ostacoli a sinistra, non riesce a svoltare a sinistra, si rivolge a chi gli sta a destra anche se gli viene fatta una domanda da chi sta a sinistra.

A volte c'è addirittura **emisomatoagnosia**, ossia l'incapacità di riconoscere la metà sinistra del proprio corpo.

Agnosiauditiva

Forma rara, e spesso legata a disturbi del linguaggio da cui è difficile separarla. E' una incapacità a riconoscere i rumori, i suoni, le parole senza disturbi della percezione. Il paziente li ode ma non sa cosa significano. Può essere:

- Globale
- Solo per le parole (sordità verbale)
- Solo per la musica (amusia sensoriale)
- Solo per i suoni non verbali (sordità psichica)

Agnosia tattile

Incapacità di riconoscere gli oggetti al tatto. E' in pratica la stessa cosa della astereognosia, ma è dovuta a lesioni corticali non a deficit della sensibilità tattile periferica.

16.4 D ISTURBI DELLO SCHEMA CORPOREO

Lo schema corporeo è l'esperienza cosciente del proprio corpo secondo l'integrazione delle informazioni propriocettive e intellettive. L'esistenza di un modello di sé garantisce la coscienza della propria identità, la rappresentazione di sé stessi, la coscienza della propria posizione nello spazio e i rapporti reciproci fra i segmenti corporei durante il moto o la postura.

I disturbi sono **positivi** quando si ha coscienza di parti del corpo che non esistono o non esistono più (dopo amputazioni), **negativi** nel caso opposto.

Sindrome dell'arto fantasma

Disturbo in seguito ad una amputazione o lesione delle vie sensoriali residue dopo una denervazione di un segmento corporeo.

Il disturbo è molto realistico, spesso doloroso. Il paziente sente caldo, freddo, crampi, dolori, e può addirittura immaginare di percepire il contatto se "tocca" qualcosa con l'arto.

La sensazione può essere tanto vivida da convincere il paziente a camminare con le gambe che non ha più, e farlo cadere.

Se il dolore è assente o scarso, la sindrome scompare con il tempo.

Disturbi bilaterali

- **Autopagnosia**: condizione di localizzare parti del proprio corpo e del corpo altrui, in genere laterali. Il paziente non sa nominare "spalla", "ginocchio" che vengono indicati, in assenza di disturbi fascici. Il difetto non crea problemi nella vita quotidiana
- **Sindrome di Gerstmann**: sindrome con agnosia digitale (deficit di distinguere e mostrare le dita delle mani, proprie e altrui), disconoscimento fra destra e sinistra (del proprio o altrui corpo), acalculia, agrafia pura. Almeno tre di questi segni indicano una lesione del giro angolare del lobo parietale, a sinistra.

Disturbi unilaterali

E' la **emisomatoagnosia**, cioè la già descritta perdita di coscienza della metà controlaterale alle lesioni del proprio corpo. La lesione è localizzata nel lobo parietale destro, al livello del giro sopramarginale e angolare. A differenza delle alterazioni dovute a lesioni dell'emisfero sinistro, il deficit è molto evidente (il paziente agisce come se gli mancasse la metà sinistra del corpo). Il paziente può esserne o meno consapevole, e quindi sistemarsi la faccia e i capelli a sinistra anche se non li percepisce, oppure lasciare andare del tutto.

Assieme a questa sindrome possono comparire disturbi della sfera affettiva, di tipo analogo, come:

- **Anosognosia**: negazione o disconoscimento di un deficit sensitivo o motorio. Ad esempio il paziente nega di essere paralizzato, e l'arto plegico che gli viene mostrato non lo riconosce come proprio
- **Anosodiaforia**: indifferenza o minimizzazione del disturbo
- **Alloestesia**: uno stimolo sul corpo ignorato viene percepito sulla zona simmetrica dell'altra parte
- **Allucinazioni cenestesiche**: il paziente nega l'emiplegia, e se gli viene chiesto di muovere la gamba paralizzata è convinto di averlo fatto.

Nella maggior parte dei casi questi deficit vanno incontro ad un progressivo recupero dopo la lesione: il paziente ricomincia ad accorgersi del corpo, e critica le allucinazioni. Ovviamente se la lesione è progressiva, come un tumore, le cose peggiorano con il tempo.

16.5 FUNZIONI INTELLETTIVE

In questo paragrafo sono raccolte alcune definizioni generali sulle funzioni intellettive superiori.

Attenzione

Capacità di dirigere e selezionare i processi mentali verso uno scopo preciso, escludendo le interferenze interne o esterne. Può essere diffusa (livello generale di attenzione che si modifica nella sonnolenza o nel coma leggero), selettiva, o focalizzata.

Funzione percettiva

La percezione è l'attività complessiva per il riconoscimento della realtà esterna. Le sue alterazioni possono essere di vario tipo, sia qualitativo che quantitativo.

- **Illusioni:** la percezione dell'oggetto, realmente esistente, è alterata e inadeguata, sommata di contenuti psichici endogeni
- **Paredolie:** percezione strutturata come figura significativa di un oggetto indistinto (vedere un volto nelle macchie)
- **Allucinazioni:** percezione di un oggetto in assenza di stimoli adeguati. Possono essere elementari o complesse
- **Pseudoallucinazioni:** allucinazioni in cui manca la proiezione dell'oggetto sullo spazio esterno (ad esempio voci udite all'interno)

Apprendimento

Capacità di memorizzare e riutilizzare dati per eseguire compiti e associazioni nel futuro

Memoria

Può essere distinta in:

- Memoria a breve termine: memoria utilizzata per conservare traccia del ricordo per pochi secondi o minuti. Esiste una parte sensoriale che converte i messaggi uditivi e visivi per la corteccia.
- Memoria a lungo termine implicita: risiedono in essa i meccanismi motori appresi che possono essere richiamati automaticamente. Non può essere evocata se non eseguendo la procedura che contiene
- Memoria a lungo termine esplicita: può essere semantica (regole di sintassi, lingue, grammatica, regole del calcolo che sono immagazzinate senza una connotazione di tempo, e in senso generale) ed episodica, che si riferisce ai ricordi personali del soggetto (biografica) o delle cose accadute

C AP 17 SINDROMI NEUROVEGETATIVE

17.10 ORGANIZZAZIONE DEL SNA

E' il sistema nervoso che ha lo scopo di controllare l'attività viscerale automatica dell'organismo. Il sistema è organizzato in due branche, a funzione complementare, il **simpatico** e il **parasimpatico**.

Il **sistema simpatico** ha i neuroni pregangliari nelle corna laterali del midollo toracico e dei primi due segmenti lombari.

Le fibre effetttrici escono dal midollo con le radici anteriori, e raggiungono la catena laterale del simpatico tramite i rami comunicanti bianchi.

Da ogni lato i gangli sono divisi in 3 cervicali, 10-12 toracici, 3-5 lombari, 4-5 sacrali. Da questi gangli partono i rami comunicanti grigi (amielinici) che ritornano al nervo anteriore e da questo si distribuiscono in periferia.

Oltre alla catena laterale esistono tre gangli (celiaco, mesenterico superiore e inferiore) in corrispondenza della arterie omonime che ricevono le fibre pregangliari per tutti i visceri addominali e pelvici.

I gangli del simpatico sono così organizzati

| PRIMARIO | SECONDARIO | ORGANO BERSAGLIO |
|--------------------------------|-----------------------|---|
| Cervicali | | Arterie del capo e del cervello |
| | Ciliare | Muscoli dell'occhio e della palpebra |
| | Sottomascellare | Ghiandole sottomandibolari e sottomascellare |
| | Otico | Parotide |
| Toracici | | Cuore, polmone, vie respiratorie, arti superiori |
| Toracici (5-12) | Celiaco | Fegato, milza, intestino tenue, colon prossimale, rene, surrene, testicoli e ovaie, utero, vagina, pene |
| Toracici (10-12) e lombari (1) | Mesenterico superiore | Colon distale |
| Lombari (1-2) | Mesenterico inferiore | Colon distale |
| T12 - L2 | Plesso ipogastrico | Utero, vagina, ovaie, pene, vescica, sfintere anale |
| Lombari | | Arti inferiori |

Il **parasimpatico** invece è organizzato in una sezione craniale e una caudale. La sezione craniale è stata descritta con i nervi cranici, e qui si ricorda la distinzione in parte **mesencefalica** con i nuclei del III paio, e **ponto-bulbare** con i nuclei salivatorio inferiore, superiore e motor-dorsale del vago.

In parte anche il nucleo del tratto solitario ha una funzione vegetativa di connessione fra varie strutture superiori.

La sezione sacrale è costituita da neuroni posti nelle corna anteriori grigie del midollo spinale i cui cilindrassi escono dalle radici anteriori (S2-S4). I neuroni postgangliari sono situati nel plesso ipogastrico, e mandano le loro fibre avanti con i nervi pelvici.

Il sacrale innerva:

- Colon discendente, muscoli di ano, vescica e muscoli dei genitali esterni (impulsi motori)
- Sfinteri di ano, vescica e uretra (impulsi inibitori)
- Impulsi secretori per prostata, Bartolini e Cowper
- Impulsi vasodilatatori per ano, retto e corpi cavernosi dei genitali esterni

Funzione

La regolazione del sistema nervoso autonomo è, manco a dirlo, autonoma.

Tuttavia ci sono alcune afferenze a livello corticale, ipotalamico e mesencefalico che lo "supervisionano". Schematizzando al massimo, si può dire che le afferenze corticali rappresentano il substrato per la connessione fra le attività emozionali e affettivi e le funzioni neurovegetative (sudorazione da emozione, perdita di feci o urine per la paura, e mille altre reazioni di questo tipo); le connessioni mesencefaliche sono importanti per il mantenimento dell'omeostasi soprattutto termica (vasodilatazione e sudorazione), per l'instaurarsi di riflessi protettivi (tosse, vomito, defecazione, minzione).

Invece l'ipotalamo coordina le funzioni superiori con quelle viscerali in diversi modi:

- Incremento dell'attività motorie e metabolica durante "necessità", come l'attacco o la fuga
- Regolazione dell'omeostasi durante stati particolari (gravidanza, mestruazioni, digestione)
- Regolazione dell'omeostasi metabolica (freddo, dolore, fame, digiuno mettono in moto meccanismi sia ormonali che neurovegetativi mediati dall'ipotalamo)
- Regolazione elettrolitica

La maggior parte dei visceri riceve sia afferenze simpatiche che parasimpatiche, e si distinguono sulla base dei mediatori sinaptici:

| | Simpatico | Parasimpatico |
|----------------------|----------------------------|----------------------|
| Pregangliare | Acetilcolina | Acetilcolina |
| Postgangliare | Noradrenalina / adrenalina | Acetilcolina |

Le fibre mieliniche sono più veloci di quelle amieliniche. Le fibre pregangliari di tutti e due sono mieliniche, quelle postgangliari amieliniche. Poiché il simpatico ha le fibre postgangliari lunghe, questo è più "lento" del simpatico.

17.2S SINDROMI NEUROVEGETATIVE

Sindromi corticali

Per lesioni prefrontali e fronto-basali si possono avere turbe sfinteriche persistenti, mentre nella fase acuta delle lesioni emisferiche, quindi in maniera transitoria, si hanno a volte turbe neurovegetative diffuse (ipertermia, sudorazione, piloerezione, o al contrario diminuzione del tono autonomico).

Sintomatologie ricche e complesse si hanno nelle lesioni del sistema limbico, con modificazioni del ritmo del cuore e del respiro, modificazioni della peristalsi, innescamento del riflesso della deglutizione o masticazione; questi sintomi costituiscono l'espressione di crisi epilettiche focali ad interessamento del limbico.

Lesioni del limbico possono provocare alterazioni del tono sessuale che, nell'uomo, sono inquadrabili in alterazioni del comportamento.

Sindromi midollari

Qualsiasi lesione midollare è in grado di provocare sindromi vegetative, perché o interessa le radici, o le colonne laterali di simpatico, o il parasimpatico sacrale.

In una fase acuta, nella zona sottostante alla lesione, si ha:

- Assenza di piloerezione
- Vasodilatazione cutanea
- Anidrosi
- Paralisi vescicale e rettale

Successivamente il riflesso pilomotore ricompare e la temperatura si normalizza.

Le alterazioni vescicali sono diverse a seconda della sede della lesione. Una lesione a livello cervicale o toracico fa perdere il controllo volontario: rimane solo il controllo automatico della vescica, che si svuota quando anche piccole quantità di urina al suo interno stimolano il detrusore.

Lesione a livello sacrale provoca la perdita del controllo parasimpatico e il mantenimento del controllo ortosimpatico, e si ha allora lo svuotamento della vescica soltanto quando la pressione al suo interno supera quella dello sfintere interno, innervato dal simpatico. Si ha quindi una modesta ritenzione urinaria.

La perdita del controllo para e ortosimpatico provoca incontinenza urinaria completa.

Analogamente si ha per lo sfintere anale

Lesioni radicolari

Importante ricordare che:

- i rami comunicanti bianchi sono solo fra C8 e L2: a questo livello, una lesione della radice anche prima del ramo comunicante grigio da sintomatologia
- i rami comunicanti grigi sono in tutte le radici, e una lesione dopo di essi provoca sempre sintomatologia, in tutti i neuomeri

Sulla cute, per le lesioni distruttive si osserva perdita della sudorazione, della piloerezione e aumento della temperatura cutanea; per lesioni irritative si ha l'esatto contrario.

Alcuni nervi periferici, come il mediano e il tibiale posteriore, hanno una sintomatologia cutanea particolarmente ricca.

Sindrome del plesso celiaco (o solare)

Detta anche sindrome da pseudostruzione intestinale cronica, è caratterizzata da ricorrenti episodi di gastroparesi o subocclusione intestinale con dolori addominali, nausea e vomito. Non sono presenti alterazioni ostruttive o lesioni muscolare del canale digerente, ma si ha una neuropatia autonoma secondaria (diabete, neuropatia amiloide, sindromi paraneoplastiche, porfirie) o idiopatica con autoanticorpi che riguarda il plesso celiaco.

Lesioni cervicali

→ **Sindrome di Claude Bernard-Horner**

Lesione delle fibre oculomotorie simpatiche e del ganglio cervicale superiore. Le fibre oculomotorie nascono nella catena laterale fra C8 e D1, attraversano la prima radice toracica ed i gangli cervicali inferiori e medio, si portano al ganglio cervicale superiore. Da qui come fibre post gangliari seguono la carotide interna, ed entrano nell'orbita insieme alla branca oftalmica del trigemino, portandosi al ganglio ciliare. Da qui con i nervi ciliari lunghi si distribuiscono al muscolo dilatatore delle pupille e al muscolo tarsale.

La lesione di queste fibre provoca:

- miosi
- restringimento della rima palpebrale per paralisi del tarsale superiore (non è ptosi, il VII è indenne)

Se sono lese anche le altre fibre postgangliari del ganglio cervicale si ha:

- vasodilatazione
- anidrosi dell'emifaccia, collo e arto superiore omolaterale alla lesione

Le cause possono essere:

- lesione centrale (bulbari e pontine)
- Lesioni pregangliari (completa)
 - Pancoast
 - Aneurismi dell'aorta e della succlavia
 - Traumi del plesso brachiale
- Lesioni postgangliari
 - Patologia della parete carotidea
 - Patologia del seno carotideo

Nella diagnosi differenziale fra le varie forme può essere utile il test dei colliri, per identificare quelle sindromi di pertinenza pregangliare da quelle postgangliare

| COLLIRIO | LESIONE CENTRALE | LESIONE PREGANGLIARE | LESIONE POSTGANGLIARE | MECCANISMO AZIONE |
|-------------------|-------------------------|-----------------------------|------------------------------|---|
| Cocaina | | - | - | Blocca il reuptake della NA. Se vi è una deficit dell'innervazione simpatica, sia pre che post gangliare, non da nessun effetto perché la NA non è presente nel vallo sinaptico (altrimenti provocherebbe midriasi) |
| Idrossianfetamina | ++ | ++ | - | Provoca rilascio di NA dalle terminazioni postgangliari. Se |

| | | | | |
|-------------|----|----|------|--|
| | | | | c'è lesione postgangliare, quindi, non ha effetto |
| Fenilefrina | ++ | ++ | ++++ | Agisce di più nelle sinapsi denervate per un meccanismo di sensibilizzazione |

→ **Sindrome di Pourfour Du Petit**

E' l'irritazione del simpatico cervicale, e si ha la sintomatologia opposta a quella della Bernard-Horner completa:

- Midriasi
- Allargamento della rima palpebrale
- Esoftalmo
- Raffreddamento e sudorazione dell'emifaccia

Le cause, analoghe a quelle della BH ma irritative, sono rare

Lesioni dorsali

- **Sindrome del ganglio stellato:** è formato dalle fibre del ganglio cervicale inferiore con il primo dorsale. Può essere causata da gozzo, traumi, adenopatie e lesioni dell'apice polmonare. La lesione di queste fibre determina quindi:
 - Sindrome di Bernard-Horner (le fibre per il ganglio cervicale superiore non fanno sinapsi qui, ma attraversano il ganglio)
 - Vasodilatazione del viso e del braccio
 - Scomparsa di sudore e piloerezione in viso, braccio, collo
- **Sindrome dei gangli toracici superiori:** paralisi simpatica del capo con difetto della sudorazione e della vasodilatazione, e risparmio della funzione pupillare. Arrossamento della faccia e della parte superiore del torace controlaterale (sindrome di Arlecchino)
- **Sindrome dei gangli toracici inferiori:** disturbi molto modesti di della zona radicolare corrispondente alla elsione

Lesioni lombosacrali

Sindromi semplici con alterazioni vasomotorie, perdita dei riflessi pilomotori e della sudorazione. Il secondo ganglio lombare provoca questi sintomi in tutto l'arto inferiore.

Si osserva per lesioni traumatiche, morbo di Pott, aneurismi aortici o linfonodi paraortici.

Disfunzionideglisfinteri

Il controllo degli sfinteri è così esercitato:

- **Parasimpatico sacrale:** stimolo del detrusore vescicale e aumento della peristalsi rettale
- **Ortosimpatico (T12-L3, plesso ipogastrico):** inibizione del detrusore vescicale e contrazione dello sfintere interno vescicale, stesse cose sul retto (diminuzione della peristalsi, contrazione dello sfintere interno)
- **Controllo volontario (nervo pudendo, S3 e S4):** contrazione dello sfintere esterno vescicale e dello sfintere esterno anale.

Una alterazione della funzione degli sfinteri si trova praticamente per ogni livello di lesione del sistema nervoso. In linea generale le lesioni emisferiche e del tronco provocano incontinenza, quelle midollari ritenzione (a seconda della lesione, ma comunque il parasimpatico, grande svuotatore, è sempre compromesso), quelle nervose periferiche variano a seconda del tipo di lesione.

Incontinenza

Lesioni frontali, morbo di Parkinson, idrocefalo normoteso, encefalopatia multininfartuale sono tutte condizioni che danno incontinenza per perdita del controllo volontario e facilitazione del riflesso di svuotamento del detrusore.

Tale tipo di incontinenza presenta caratteri di stimolo frequente, a **minzione imperiosa**, e in questi casi si parla di **vescica neurogena**.

Infatti la minzione imperiosa non è unicamente appannaggio della vescica neurogena, ma si può avere anche nelle prostatiti, tumori del retto...

Lesioni delle radici sacrali possono provocare incontinenza per alterazione e della sensibilità viscerale e per l'incapacità di controllo dello sfintere volontario (vescica automatica).

Nelle malattie del motoneurone le vie per l'innervazione sfinterica sono di norma risparmiate.

Le altre cause di incontinenza sono in genere muscolari o uro/ginecologiche.

Cause comuni di incontinenza sono:

- Alterato controllo sfinterico
- Ipereflessia idiopatica del detrusore
- Disturbi centrali
- Insufficienza dello sfintere
- Stress meccanico
- Lesioni dirette degli sfinteri
- Lesioni della coda equina

Ritenzione

Lo svuotamento vescicale e rettale dipende da una adeguata coordinazione fra detrusore interno e sfintere interno, nonché dal rilasciamento dello sfintere volontario.

La coordinazione fra i due sistemi automatici è data da un centro pontino, che in caso di sezione midollare perde le connessioni con il simpatico e il parasimpatico. Questo provoca:

- Nella vescica, uno svuotamento intermittente e incompleto, con un residuo che tende ad aumentare fino a provocare la perdita di urina per eccessiva distensione (ischuria paradossa)
- Nel retto, nonostante la peristalsi valida, un mancato rilasciamento dello sfintere anale.

Cause neurologiche sono:

- Incordinazione degli sfinteri
- Dissinergia del detrusore
- Insufficienza autonoma
- Miopatia viscerale
- Neuropatia viscerale
- Morbo di Hirshprung

Altre cause:

- Areflessia spinale da lesione del cono midollare
- Neuropatia sensitivo motoria:
 - Lesioni, neoplasie, compressioni, stenosi del midollo
 - GB
 - Herpes Zoster sacrale
 - Diabete
 - Tabe dorsale
- Neuropatie autonome da diabete, sindrome di Shy-Dranger, atrofia multisistemica, interventi pelvici radicali
- Ostruzioni vescicali

Disfunzioni sessuali

Si hanno a vari livelli.

Libido

Le alterazioni della libido e del comportamento sessuale che dipendono da lesioni organiche frontali e temporali sono ben note.

Possono essere lesioni diffuse (demenze) o focali (tumori, cicatrici traumatiche, esiti di lesioni infiammatorie).

Le alterazioni non sono solo quantitative ma anche qualitative con modificazione patologica dei comportamenti sessuali fino alle perversioni.

Stimolo sessuale

Le modificazioni genitali e sistemiche in risposta all'eccitazione sessuale sono molte, ma quello che è cruciale ai fini del rapporto sessuale è l'erezione del pene.

Questa è legata all'attività di:

- Un centro sacrale parasimpatico (S2-S4) che risponde a stimoli fisici e tattili dell'area genitale e del glande in particolare
- Un centro simpatico (D12-L2) che risponde a stimoli polisensoriali (visivi, uditivi, fantasiosi, mnesici)

A seconda delle lesioni l'erezione può avvenire anche esclusivamente per uno o l'altro di questi fenomeni. I sistemi effettori tuttavia non sono le fibre a NOR o ACH, ma quelle ad NO.

A parte questo, le cause di impotenza possono essere molteplici, a livello psicogeno, muscolare, vascolare, ormonali, farmacologiche e iatrogene.

Dal punto di vista neurologico trattiamo quelle che hanno maggior importanza:

- **Encefalopatie:** lesioni frontali o temporali possono dare impotenza nel contesto di una sintomatologia comportamentale più ampia.
- **Epilessia:** si osservano in alcuni casi diminuzione del desiderio e dell'erezione in soggetti epilettici. Più spesso però l'associazione è inversa, e l'attività sessuale può scatenare le crisi epilettiche, o la sintomatologia sessuale fa parte delle crisi. Casi frequenti sono:
 - crisi da iperventilazione durante il coito
 - sensazioni genitali come aura
 - orgasmo ed allucinazioni sessuali come aura (e qui il paziente rifiuta la terapia :-D)
 - automatismi sessuali dopo e durante una crisi
 - comportamenti sessuali anomali intercritici
- **Mielopatie:** nelle lesioni midollari si ha una disfunzione sessuale tanto maggiore quanto più caudale è la lesione. In quelle craniali, superata la fase di shock spinale, una erezione riflessa e relativa eiaculazione sono possibili: deficit di regolazione termica dei testicoli portano, comunque, ad infertilità. Lesioni midollari e lombari impediscono del tutto la funzione erettile
- **Radicolo e neuropatie:** indipendentemente dall'eziologia lesione delle radici nervose afferenti o efferenti provocano impotenza. Nella femmina si associano alla scomparsa delle modificazioni genitali a seguito dell'eccitamento e all'anorgasmia
- **Farmacologiche:** le impotenze legate all'uso di alcuni farmaci come psicofarmaci antidepressivi, psicotropi, inibitori istaminici, e naturalmente interventi chirurgici "in zona"

CAP 18 DIAGNOSTICA STRUMENTALE IN NEUROLOGIA

Questo capitolo è abbinato alle fotocopie sulla miografia e neurografia, reperibili in copisteria 2000.

18.1 ELETTROENCEFALOGRAFIA

E' la registrazione dell'attività elettrica cerebrale con elettrodi posti sul capo. Valuta sia l'attività spontanea che quella provocata.

Esistono anche due metodiche più fini, utili per lo studio delle scariche focali nell'epilessia, ossia:

- Elettrocorticogramma (ECoG): registrazione dell'attività della corteccia
- Stereoecefalografia: registrazione dell'attività delle strutture profonde

Oggi inoltre è possibile digitalizzare il segnale EEG e ottenere elaborazioni avanzate.

L'elettricità registrata dall'EEG è principalmente di origine corticale, e in particolare dai neuroni piramidali di Betz che sono numerosi, e orientati tutti perpendicolarmente alla corteccia stessa. Inoltre queste cellule per natura si comportano come un dipolo, con l'apice (assonico) positivo e la base (dendridica) negativa. Infine, questi neuroni rispondono insieme agli stimoli che ricevono, sincronizzando quindi gli impulsi.

Altre strutture che non vengono rilevate all'EEG ma agiscono sincronizzando l'attività corticale sono il **talamo** e la **sostanza reticolare ascendente**.

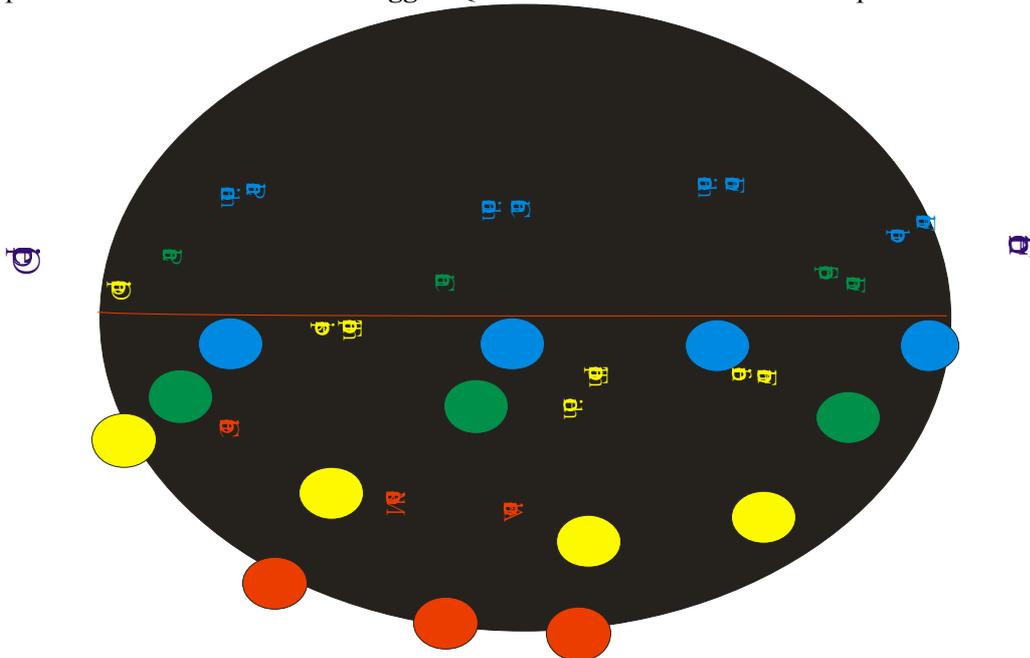
L'EEG è molto limitato: per ottenere una variazione in esso devono essere in gioco notevoli quantità di neuroni, e inoltre non tutte le aree riescono ad influenzarlo attivamente: ad esempio i neuroni laterali dei solchi non vengono rilevati.

Tecnica

Gli elettrodi sono collegati alla cute del cranio. Sono sempre accoppiati a due a due, ed ogni coppia costituisce una **derivazione**. Ogni derivazione può essere:

- Bipolare: entrambi gli elettrodi sono collegati al cranio (in posizioni corrispondenti) e valutano la ddp fra due aree corrispondenti dell'encefalo
- Monopolare: un elettrodo è collegato ad una struttura elettricamente neutra, e l'altro valuta il valore assoluto di polarizzazione di una zona dell'encefalo

Oggi si possono interpretare 8, 16, 32 o anche 64 derivazioni, e il tipo di derivazioni usate e la loro posizione consiste nel **monitoraggio**. Quello standard è a 16 elettrodi bipolari.



Il segnale raccolto da ogni derivazione viene rappresentato in una riga del tracciato come un'onda. Questo segnale prima viene amplificato e filtrato (eliminando le attività muscolari rapide e gli artefatti di

movimento, lenti). In genere si usa una amplificazione tale che una ddp di 50 uV (micro-Volt) sia rappresentata come una deflessione del tracciato di 5 mm.

Per convenzione, le deflessioni in basso sono dette “positive”, quelle in alto “negative”.

La carta scorre a 1,5 cm/s (3 negli USA).

Gli elettrodi possono essere ad ago, a placca o a bottone (tipo più usato in Europa).

L'esame si svolge in soggetto a riposo ad occhi chiusi, con una registrazione di almeno 20 minuti. In seguito, il paziente iperventila per 3-5 minuti e viene sottoposto a stimolazione luminosa intermittente, e si ripete l'esame (stimoli in grado di scatenare eventuali crisi epilettiche).

Alcuni tipi di EEG, infine, sono portatili e consentono di registrare l'attività elettrica del cervello per le 24 ore.

Tracciati

Si definisce **onda** qualsiasi differenza di potenziale registrabile. Ogni onda ha:

- **Ampiezza:** misurata in microvolt. Ogni mm di altezza dell'onda sulla carta corrisponde a 10 microvolt, e l'attività del cervello varia da 10 a 500 uV.
- **Frequenza:** la frequenza definisce il tipo di onda:
 - 0,5 - 4 → onde delta
 - 4 - 8 → onde theta
 - 8 - 13 → onde alfa
 - oltre 13 → onde beta
- **Morfologia:** la morfologia naturalmente è la cosa più variabile, e si distinguono:
 - Onde sinusali
 - Onde aguzze: onde appuntite ma larghe (80-200 ms) possono essere legate al risveglio o, in sede occipitale, alla visione
 - Punte: onde molto strette che possono essere positive, negative, bifasiche
 - Onde trifasiche: tre componenti al di sopra e al di sotto della linea di base

Le **attività** sono qualsiasi onda o sequenza di onde. Il **ritmo** è una attività di una certa costanza con un periodo di ripetizione definito, e per **complesso** si indica un gruppo di 2 o più onde caratteristico, che può comparire in qualsiasi momento e anche ricorrere.

L'attività alfa ad esempio è la predominanza di onde alfa. Un ritmo invece è sempre definito in base alla frequenza, ma compare in un determinato momento dell'esame (esempio ritmo sigma a 14 Hz durante il sonno).

I complessi sono molti, alcuni patologici altri fisiologici.

Naturalmente è importante anche l'area dove il ritmo o i complessi appaiono. Un ritmo che non si presenta in maniera continuativa, ma che compare per pochi ms è detto anche **parossismo**.

Tracciato normale

Modificato da numerosi fattori (età, livello di attenzione, farmaci). Il soggetto adulto sveglio, normale, ha:

- **Ritmo alfa:** oscillazioni sinusoidali fra 8-13 Hz e 20-100 uV, localizzato in regione parieto-occipitale e raramente nei settori anteriori. Appare evidente a riposo e ad occhi chiusi⁷. Può presentare la stessa ampiezza sui due emisferi o essere moderatamente asimmetrico. Anche la frequenza può essere varia, distinguendo un alfa lento e uno rapido (sempre però fra 8 e 13).
- **Ritmo beta:** oscillazioni piccole, di forma irregolare e ampiezza inferiore a 30 uV, con frequenza fra 13 e 30 Hz. Il ritmo si può osservare prevalentemente nelle regioni anteriori e motorie (Rolandiche) e scompare soltanto con uno stimolo propriocettivo (chiudere il pugno) solo nell'emisfero controlaterale allo stimolo.
- **Ritmi diversi:** il ritmo mu (alta frequenza, irregolare, di ampiezza maggiore del beta) si può trovare nella regione rolandica, il ritmo lento a 4-7 Hz nella regione temporale

⁷ Tale ritmo si arresta temporaneamente con uno stimolo sensoriale o con l'apertura degli occhi (**reazione di arresto**) ed è la dimostrazione che l'attività corticale varia con l'attenzione

Nel bambino il ritmo basale è più lento (6-7 Hz a 2 anni, 8-9 Hz a 10 anni), in relazione probabilmente alla maturazione delle fibre mieliniche

Nell'adulto non sono presenti onde lente (delta o theta) che compaiono durante il sonno e basta.

Tracciato patologico

Tranne che per le scariche focali epilettiche, le alterazioni EEG sono sempre aspecifiche e devono essere confrontate con la clinica.

Ci sono molti tipi di alterazioni, parossistiche o meno, e le principali sono:

- **Attività focali lente:** si manifestano (con ritmi delta o theta) nel soggetto sveglio solo in corrispondenza di lesioni emisferiche aspecifiche (infarti, emorragie, ascessi, neoplasie)
- **Attività lente ritmiche e intermittenti:** onde theta o delta, sincrone nei due emisferi (come l'attività delta ritmica dominante frontale) possono comparire in corso di encefalopatie tossiche o metaboliche, di lesioni diencefaliche
- **Attività lente polimorfiche diffuse:** sono onde lente irregolari, non ritmiche, che "sporcano" il ritmo di fondo. Possono essere espressione di una sofferenza corticale o del tronco
- **Attività rapide:** ritmi di 15-20 c/s con ampiezza maggiore delle onde beta (oltre 40 uV) si hanno per l'assunzione di barbiturici (specie le benzodiazepine). Se l'ampiezza è molto elevata (100-150) nel bambino sono indice quasi patognomico di gravissime encefalopatie
- **Ritmi lenti trifasici:** suggestivi di encefalopatia epatica, ma possono essere anche nell'AD in fase avanzata
- **Ipsaritmia:** attività polimorfica, bilaterale, di onde lente ad alto voltaggio frammiste a punte desincronizzata. Specifica della sindrome di West del neonato.
- **Riduzione di ampiezza diffusa:** sofferenza corticale diffusa, come nel coma barbiturico o nella Corea degenerativa
- **Riduzione di ampiezza focale:** sofferenza corticale circoscritta (lesioni cerebrovascolari, atrofie, contusioni). In caso di emorragia è un elemento prognostico negativo rispetto all'attività focale lenta ad ampiezza normale.
- **Parossismi isolati:** sono costituiti da vari tipi di complessi (a seconda del tipo di crisi) nell'EEG intercritico di soggetti epilettici, e raramente in soggetti sani. Questa alterazione è di supporto nella diagnosi di epilessia
- **Parossismi ritmici:** scariche EEG della durata di qualche secondo, ad insorgenza e remittenza improvvise, con morfologia molto variabile. iniziano focalmente e poi si diffondono ad altre aree. Alcune di queste scariche sono specifiche per certi tipi di disfunzione epilettica (grande male, assenze, eccetera).
- **Attività EEG periodica:** onde o complessi morfologicamente ben definiti che compaiono in modo periodico. Il periodo e la diffusione possono renderli patognomici di alcuni sindromi, come la panencefalite sclerosante subacuta, la CJ.

18.2 ELETTROMIOGRAFIA

Questo esame consiste nella registrazione dell'attività elettrica muscolare. Esistono elettrodi di superficie (a bottone o a placca) o di profondità (ad ago o a microago). I primi valutano l'attività contrattile complessiva del muscolo e solo nella contrazione, i secondi sono molto più specifici e possono essere utilizzati per la valutazione dei PDA della fibre muscolari.

L'elettrodo dentro il muscolo registra i potenziali di azione, il quale appare normalmente come un'onda trifasica (positivo - negativo - positivo, il positivo è la deflessione in basso come nell'EEG) in cui la prima componente è l'espressione dell'arrivo della depolarizzazione, la seconda il passaggio della depolarizzazione sotto l'elettrodo, la terza l'allontanarsi dell'onda di depolarizzazione.

L'elettromiografia può essere convenzionale o di singola fibra

Elettromiografia convenzionale

Si inserisce un elettrodo ad ago a muscolo rilasciato e si osserva l'attività:

A muscolo rilasciato del tutto

- A contrazione volontaria lieve
- A contrazione moderata

- A contrazione massimale

Attività spontanee normali

Sono rappresentate da:

- Piccoli complessi ad alta frequenza ed elevata ampiezza date dallo spostamento e inserimento dell'ago che stimola le fibre. Se durano a lungo sono indice di instabilità della membrana (miopatia, miosite)
- Attività della placca: piccolissime onde negative continue, monofasiche, che costituiscono il "fondo" del tracciato normale. Liberazione continua di acetilcolina. Su queste possono iscriversi onde bifasiche, negative ad alta ampiezza di piccolissima durata, che sono probabilmente l'espressione dell'irritazione delle fibre da parte dell'ago.

Attività spontanea patologica

Nel muscolo normale fermo, al di fuori di queste tre cose dette prima non si registrano altre attività elettriche. La presenza di altre attività elettriche a riposo ha significato patologico:

- **Potenziali di fibrillazione:** attività bifasiche o trifasiche **positive** (quelle di placca sono negative) di ampiezza fra 20 e 200 uV, con frequenza ritmica di comparsa. Se si registrano alla placca, però, appaiono negativi e non si distinguono dai potenziali di placca normali
- **Potenziali positivi:** sono scariche ritmiche con una morfologia caratteristica; fase iniziale positiva rapida di grande ampiezza, fase successiva negativa, lenta, di piccola ampiezza. Assomigliano ad un dente di sega. Sono espressione della depolarizzazione patologica di una fibra con membrana danneggiata: la depolarizzazione è lenta e non consente la propagazione del PDA. Sono ritmici. Le cause sono molte, dalla miopatia alla denervazione, infiammazione, polimiosite.
- **Potenziali di fascicolazione:** sono l'espressione EMG della fascicolazione di una fibra motoria, e possono avere aspetto patologico o normale a seconda dello stato del muscolo. Morfologicamente sono uguali al potenziale di unità motoria volontaria, ma si verificano a riposo. La loro presenza può indicare una malattia del motoneurone, ma anche polineuropatia, compressione radicolare, tossicosi.
- **Scariche miotoniche:** scariche simili a quelle di fibrillazione, che si ripetono con un andamento in crescendo decrescendo di frequenza e ampiezza. Non hanno significato patologico
- **Scariche ripetitive complesse:** scarica continua di un gruppo di fibre, sincronizzate, probabilmente in seguito a denervazione. La frequenza può essere da 3 a 150 Hz ma non si ha variazione di frequenza durante la scarica. Si registrano sia in miopatie che in neuropatie e quindi sono molto poco specifiche, indicando solo una alterazione patologica.
- **Scariche miochimiche:** sono il reperto EMG corrispondente alle **miochimie**, una scarica muscolare a bassa frequenza e piccola ampiezza. Sono raffiche di 2-10 potenziali di unità motoria in frequenza ritmiche, ad intervalli regolari

Attività in movimento: potenziali di unità motoria

I potenziali di unità motoria sono il risultato della sommazione dei PDA (quelli positivo - negativo - positivo) che si verificano nelle singole fibre che compongono una unità motoria. Appaiono pertanto come un complesso con una fase positiva (quella del primo PDA), una lunga fase negativa in cui si ha la sommatoria di tutti i PDA, e una fase finale negativa (quella dell'ultimo PDA).

Di un potenziale di unità motoria si valuta:

- **Ampiezza:** definita come la distanza fra la più ampia deflessione negativa e la più ampia deflessione positiva. A causa della grande variabilità si deve avere una deviazione di oltre il 40% dai valori medi per avere una alterazione significativa. La densità delle fibre in scarica determina l'ampiezza del PDA
- **Durata:** intervallo fra l'inizio della prima deflessione e il ritorno alla linea isoelettrica dopo l'ultima deflessione. E' indice sia del numero di fibre in scarica che della loro sincronia. Varia da 5 a 15 ms a seconda del muscolo e dell'età del soggetto. Si fanno diverse misurazioni e si considera significativa una variazione di almeno il 20% rispetto alla media per età e muscolo.
- **Forma:** si definisce in base al numero di fasi (ogni fase è composta da un attraversamento della linea isoelettrica). Come detto, la maggior parte dei potenziali ha un andamento difasico o trifasico. Potenziali con più di tre fasi sono detti polifasici, e il loro numero non supera il 20% nel muscolo normale (altrimenti è indice di desincronizzazione delle fibre). La forma varia nelle miopatie o nella fase precoce della rinnervazione (vedi fotocopie allegate).

I tracciati con i potenziali di membrana variano a seconda dello sforzo richiesto alla fibra. Per uno sforzo lieve le unità motorie attivate sono quelle a bassa soglia, con frequenza di 5-10 al secondo. Nel tracciato sono riconoscibili i PDA distinti delle singole fibre (tracciato di singole oscillazioni o semplice), mentre a medio sforzo le attività si sommano parzialmente, e si riconoscono soltanto i PDA con ampiezza maggiore (tracciato di tipo intermedio o misto).

Nello sforzo massimale, non si ha più la distinzione fra i singoli potenziali (tracciato interferenziale).

Nelle neuropatie con riduzione del numero di unità motorie attivate, si osserva che anche per sforzi medi o massimali il tracciato rimane semplice o a singola oscillazione.

Si può distinguere la lesione dei nervi periferici da quella del motoneurone spinale dal fatto che nel primo caso le fibre residue scaricano a frequenza maggiore, nel secondo a frequenza normale.

Lesioni con totale interruzione dell'assone

Dopo la sezione traumatica di un nervo, la situazione è **normale** tranne per il fatto che non si può più evocare il potenziale motorio.

Successivamente, si ha un prolungamento patologico dell'attività all'inserzione dell'ago

Dopo 7-21 giorni inizia a comparire una attività spontanea patologica (potenziali positivi, fibrillazione, scariche ripetitive complesse).

Diverse settimane dopo si hanno potenziali di fibrillazione, che tendono a diminuire soprattutto se si è avuta una rinnervazione considerevole. Nella rinnervazione si hanno potenziali caratteristici (vedi fotocopie).

Lesioni con parziale interruzione dell'assone

Inizialmente si registra un tracciato di ridotto reclutamento dell'attività di unità motoria di ampiezza diminuita, con i potenziali di unità motoria singoli normali. Se c'è rinnervazione si possono vedere i potenziali di rinnervazione collaterale (vedi fotocopie).

Il quadro EMG nelle lesioni assonali è identico nelle varie aree lesionate, e si fa una diagnosi topografica vedendo in quali muscoli si presenta.

Lesioni demielinizzanti

Pochi elementi, meglio usare l'elettroencefalografia (vedi 18.3)

Lesioni miogene

La caratteristica principale del tracciato EMG in una lesione muscolare è la riduzione della durata e dell'ampiezza del potenziale motorio, ma soprattutto la modificazione di forma: infatti siccome molte delle fibre sono distrutte, non si ha più un potenziale sommato, ma si vedono i diversi PDA (vedi disegno nelle fotocopie)

L'aumento della presenza di potenziali polifasici è spesso la prima alterazione di queste lesioni.

Un'altra caratteristica è la possibilità di ottenere un tracciato di interferenza anche per piccoli sforzi, perché tutte le fibre disponibili vengono precocemente reclutate.

L'attività spontanea è tipica delle miositi.

Elettromiografi di singola fibra

Registrazione extracellulare dei potenziali di singole fibre, con ago elettrodi speciali.

Si misura con questo esame la differenza di sincronizzazione fra due fibre vicine (jitter) che varia da 20 a 50 us, ed è indice sensibile delle alterazioni della placca in corso di miastenia.

Si verificano almeno 20 potenziali, nei quali almeno 2 devono avere un jitter alterato (1/20 è ancora normale).

Altro parametro che si misura è la densità delle fibre nell'area di captazione dell'elettrodo (300 um di raggio), che è un indice della rinnervazione.

18.3 ELETTRONEUROGRAFIA

Attraverso la stimolazione elettrica delle fibre nervose si possono osservare sia quelle periferiche sensitive, periferiche motorie, e quelle centrali.

Elettroencefalogramma motoria

Misurazione della velocità di conduzione dell'impulso lungo le fibre motorie. Si dà una stimolazione sovramassimale (maggiore del 20-30% di quello che servirebbe a stimolare tutte le fibre) in due punti del nervo, tramite elettrodo; poi si registra l'attività muscolare a valle con un elettrodo unipolare (un polo sul muscolo, uno inerte sul tendine).

Lo stimolo erogato è rettangolare, di 0,1-0,2 ms.

Per calcolare la velocità di conduzione del tronco nervoso si misura la distanza fra i due punti di stimolazione, e si divide per la differenza di latenza dei due stimoli. Si calcola in metri al secondo (normalità sopra a 60) e a temperatura costante, visto che con il freddo diminuisce (1,2-2,4 m/s/°C)

Oltre alla latenza si osserva anche la morfologia del PDA nervoso, registrato dagli stessi elettrodi, che è indice della sincronizzazione delle fibre.

Elettroencefalogramma sensitiva

Stessa cosa, ma sui nervi sensitivi. Si può fare in maniera ortodromica o antidromica. Nel primo caso si stimola la periferia con elettrodi ad anello o ad ago (vedi fotocopie) e si raccoglie il PDA sul tronco nervoso. Lo stimolo è identico a quello per la motoria.

I potenziali nervosi sensitivi sono più bassi e quindi si usano elettrodi ad ago per captarli

La tecnica antidromica si fa al contrario (stimolo nel tronco, raccolto in periferia) però per evitare di stimolare anche le fibre motorie lo stimolo è più basso e quindi è meno affidabile.

Al solito si valuta anche l'ampiezza e la forma del potenziale sensitivo

L'elettroencefalogramma può anche essere mista (un territorio nervoso sensitivo e motorio viene attivato completamente).

Riflessi

Riflesso H (Hoffmann)

Risposta muscolare tardiva che corrisponde al riflesso monosinaptico da stiramento del fuso. E' costituito infatti dalle fibre Ia del fuso, e dalle fibre efferenti dei motoneuroni alfa.

Questa risposta H viene ad essere alterata soprattutto in corso di radiculopatie del tronco nervoso che innerva il muscolo corrispondente. Per cui una risposta H alterata (aumento di latenza) nel muscolo quadricipite femorale dopo stimolazione del nervo femorale all'inguine indica una radiculopatia L3-L4 soprattutto se c'è una velocità di conduzione periferica normale

Riflesso F

Risposta muscolare di bassa ampiezza, a latenza tardiva, dovuta all'attivazione retrograda di un certo numero di motoneuroni alfa durante la stimolazione di un nervo motore. Ossia, dopo lo stimolo, la fibra muscolare conduce alla periferia, ma anche verso il centro, attivando i neuroni alfa che scaricano una seconda volta nella fibra verso la periferia. Quindi nel muscolo arriverà, dopo il potenziale motorio evocato dalla prima stimolazione, un secondo impulso detto F, del quale è importante valutare la latenza. E' alterato nelle neuropatie periferiche diffuse con particolare interessamento delle radici, come la GB e la sua corrispondente cronica.

Riflesso di ammiccamento

Per stimolazione del nervo supraorbitario dell'oftalmica si registra una risposta riflessa del muscolo orbicolare dell'occhio caratterizzata da due componenti di contrazione.

Il primo (R1) è immediato e omilaterale, di origine pontina, il secondo (R2), a latenza più lunga, compare bilateralmente e avrebbe il centro nel bulbo.

La branca efferente di questi riflessi è data dal V e dal VII, e il riflesso di ammiccamento è una metodica non invasiva per il loro studio.

Applicazioni cliniche

→ **Valori normali**

Da 40-45 m/sec fino a 75/80 m/sec. Più lenti distalmente e negli arti inferiori. Variano con l'età, aumentando fino a 15 anni.

L'ampiezza è indice del numero di fibre di grande diametro stimolato, e diminuisce con l'età. Questi parametri, velocità e ampiezza, in caso di danno variano molto prima nelle fibre sensitive, mentre in quelle motorie rimangono normali anche per poche fibre residue.

→ **Neuropatie da intrappolamento**

Nelle neuropatie di danno localizzato, soprattutto in quelle da intrappolamento, l'elettroencefalografia è l'esame di elezione.

Le neuropatie da intrappolamento che chiedono all'esame sono:

- Mediano: tunnel carpale e muscoli pronatori
- Ulnare: epicondilo del gomito e canale di Guyon
- Radiale: doccia omerale, ascella
- Tibiale: cavo popliteo
- Ischiatico:
 - Peroneo comune: capitello fibulare
 - Peroneo profondo: sindrome del compartimento anteriore della gamba
 - Tronco comune: fratture dell'anca

Di esse, si fa diagnosi con:

- Velocità di conduzione motoria **normale**
- Latenza distale motoria **aumentata**
- Velocità di conduzione sensitiva **diminuita**

→ **Neuropatie assonali**

Il danno assonale provoca:

- Diminuzione dell'ampiezza del potenziale
- Riduzione della velocità di conduzione (oltre il 60% sono presenti altre cause di danno)

→ **Neuropatie demielinizzanti**

- Aumento del tempo di conduzione (per aumento della latenza internodale)
- Nessuna variazione di ampiezza del potenziale
- Perdita della sincronia dei PDA (le fibre vengono demielinizzate in maniera diversa fra loro)
- Blocco di conduzione (incapacità dello stimolo di propagarsi in un assone intatto; si ha quando l'ampiezza del PDA in un punto diminuisce di oltre il 50%)

Ricordare che le forme demielinizzanti pure sono molto rare. Quando si associano le due forme, allora l'ampiezza diminuisce in misura ancora maggiore che nella neuropatia assonale pura.

18.4 POTENZIALI EVOCATI

Si tratta della registrazione dei potenziali elettrici prodotti dal SN in risposta a stimoli sensoriali (visivi, acustici, somestesici).

Siccome per ogni stimolo si crea un potenziale corticale dopo un periodo di tempo sempre uguale in ogni soggetto e condizione, si possono distinguere questi potenziali dall'attività di fondo attraverso l'elaborazione matematica di più potenziali. Altrimenti, per la loro bassa ampiezza, sarebbero irriconoscibili.

E' utile per documentare lesioni non altrimenti rilevabili o dubbie, e nei soggetti che sono non collaborativi. Non danno nessuna indicazione eziologica, ma soltanto informazioni sullo stato della via alterata.

Potenziale evocativo visivo (PEV)

Registrazione della regione occipitale in seguito a stimolazioni con variazioni di luminosità (PEV da flash) o di contrasto (PEV da pattern) sulla retina.

I primi sono fatti da oscillazioni negativo-positive in corrispondenza di ogni stimolo, successivamente seguite da una scarica sinusale postuma, ma sono molto variabili e danno poche informazioni sulle lesioni.

Quelli da pattern sono più utili.

Sono fatti usualmente con disegni regolari i cui colori si invertono: ad esempio una scacchiera in cui le caselle cambiano colore. Si fa di solito un occhio alla volta, tutto il campo visivo, ottenendo un potenziale con tre componenti chiamate N75, P100 e N145. Il numero è la latenza in ms, il P indica positivo e l'N negativo. Significativo è la latenza della P100, sia come differenza fra un occhio e l'altro che come valore assoluto.

L'utilità consiste nel dimostrare una alterazione del nervo ottico: i PEV sono molto sensibili anche per lesioni subcliniche, e soprattutto nella sclerosi multipla sono alterati molto precocemente anche in assenza di disturbi visivi.

Oltre che nelle patologie demielinizzanti sono utili in:

- Malattie oftalmiche
- Lesioni compressive intrinseche ed estrinseche del nervo ottico
- Neuropatie ottiche tossiche e carenziali
- Malattie diffuse del SNC

Potenziale evocato acustico (PEA)

Si da un click di 100 us, in un solo orecchio, a 10-30 Hz con 70 dB di intensità.

Nella corteccia si registrano componenti:

- Precoci (10 ms), dovute all'attivazione delle vie del tronco
- Medie (10-60 ms) dovute all'attivazione del talamo e della corteccia acustica
- Tardive (oltre 50 ms) corteccia frontale, risentono di stanchezza, attenzione, farmaci eccetera. La P300 è usata nella valutazione della funzione cognitiva.

Nella pratica clinica si usano le precoci che costituiscono il PEA troncoencefalico. Questo p fatti da sette onde (I-VII) di ampiezza inferiore a 1 uV. Le onde sono generate dalle strutture delle vie acustiche, la I nella parte periferica, la VII nelle radiazioni temporali.

Le componenti I, III e V (rispettivamente generate dal nervo acustico, ponte inferiore e lemnisco laterale) sono le più caratterizzate. La latenza fra questi componenti da una indicazione sulla sede della lesione (fra I e III l'intoppo è nel ponte inferiore) e la loro ampiezza indica lo stato di attivazione delle strutture a cui corrispondono.

Si usano principalmente per confermare la diagnosi di SM e per la ricerca di tumori dell'acustico. Nei tumori dell'angolo ponto-cerebellare si ha un risparmio della I onda, nella sordità cocleare no.

Potenziale evocato sensoriale (PES)

Stimolazione elettrica di nervi periferici con onda quadra (mediano al polso, tibiale posteriore alla caviglia) e analisi delle componenti corticali con latenza inferiore a 50 ms.

Si possono anche mettere elettrodi lungo la colonna e nel tronco per identificare le onde in successione.

Con molti studi si sono ricavate risposte specifiche per molte popolazioni neuronali corticali e per molte stazioni lungo le vie afferenti, e analizzandole in latenza e ampiezza si ottiene una serie di informazioni sullo stato delle vie.

Nella pratica clinica ad esempio, per stimolazione del mediano al polso:

- Lesione periferica: aumento di latenza di N9 (risposta cervicale)
- Lesione radicolare: aumento di latenza di N13 (corni posteriori del midollo)
- Lesione del lemnisco posteriore: aumento di latenza di N20

Analogamente si procede per il PES all'arto inferiore.

Le indicazioni cliniche sono:

- SM Anche senza segni clinici di compromissione delle vie sensitive
- Malattie demielinizzanti
- Malattie da degenerazione assonale

- Lesioni focali traumatiche, vascolari, neoplastiche dei tronchi nervosi o delle radici

Potenziale evocato motorio (PEM)

Stimolazione transcranica della corteccia motoria per lo studio delle vie cortico-spinali. Ci sono due tecniche non invasive, con stimolatori elettrici fino a 1500 V e con stimolatori magnetici fino a 2 Tesla.

La stimolazione magnetica (è la più usata) attiva direttamente le cellule motorie e si crea una risposta muscolare a breve latenza, diffusa in senso cranio-caudale, che è espressione di attivazione di una via oligosinaptica riconosciuta come la via cortico-spinale

I PEM vengono registrati con EMG da tutti i muscoli scheletrici. Analoghe stimolazioni in sede vertebrale evocano risposte motorie a latenza minore nei territori di pertinenza della radici innervate.

Si misurano:

- Presenza o meno delle risposte corticali
- Latenza
- Durata delle risposte
- Differenza della latenza per stimolazione centrale o periferica

Si utilizzano per documentare alterazioni anche subcliniche delle risposte motorie in lesioni del SNC e SNP di tutti i tipi.

CAP 19 SINDROMI NEUROLOGICHE REGIONALI

Sono quelle sindromi che interessano un tratto specifico del SNC.

19.1 SINDROMI MIDOLLARI

Fasci midollari discendenti nella sostanza bianca

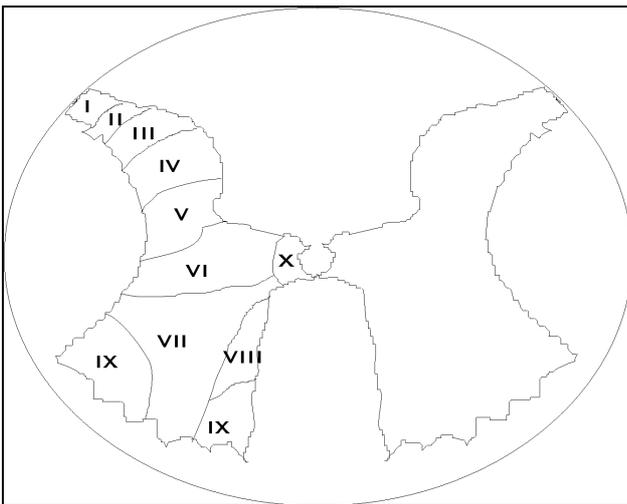
| NOME | SEDE | FUNZIONE |
|--------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Piramidale diretto | Cordone laterale | Motilità volontaria |
| Piramidale diretto | Cordone anteriore | Motilità volontaria |
| Rubro-spinale | Cordone laterale | Motilità volontaria |
| Reticolo spinale | Cordone anteriore e laterale | Comandi agli estensori del capo |
| Vestibolo spinale | Cordone anteriore e laterale | Comandi agli estensori del tronco |
| Tetto spinale | Cordone anteriore e laterale | Comandi agli estensori |

Fasci midollari ascendenti nella sostanza bianca

| NOME | SEDE | FUNZIONE |
|---|------------------------------|--|
| Fascicolo posteriore | Cordone posteriore | Sensibilità propriocettiva cosciente, sensibilità tattile discriminata |
| Fascicolo spino-talamico ventrale (neospinotalamico) | Cordone anteriore e laterale | Sensibilità termicodolorifica e tattile protopatica |
| Fascio paleospinotalamico | Cordone anteriore e laterale | Sensibilità dolorifica lenta |
| Spino cerebellare crociato | Cordone laterale ventrale | Sensibilità propriocettiva incosciente |
| Spino cerebellare diretto | Cordone laterale dorsale | Sensibilità propriocettiva incosciente |

Praticamente tutti i fasci che portano la sensibilità hanno una rappresentazione topografica che va dall'esterno con i fasci caudali all'interno con quelli craniali.

La sostanza grigia è organizzata in 10 lamine come nel disegno:



- **X:** comunica con l'altro lato del midollo

I - IV: area recettiva primaria e trasmettono ai centri superiori tramite le vie ascendenti

- **V - VI:** ricevono le informazioni dalle lamine precedenti, e le integrano fra di loro. Regolano il movimento in modo fine tramite riflessi spinali e sono controllati dalla corteccia sensitiva e motoria
- **VII:** archi riflessi vegetativi, connessioni con cervelletto e mesencefalo
- **VIII:** modulazione dell'attività motoria con motoneuroni gamma
- **IX:** motoneuroni alfa (divisa in due parti, anterolaterale per i muscoli flessori e distali, anteromediale per i muscoli estensori e

prossimali)

Si definisce **sindrome segmentaria** una lesione isolata della sostanza grigia, **sindrome cordonale** una lesione della sostanza bianca. Ovviamente nella maggior parte dei casi le lesioni sono associate.

Le interruzioni del midollo possono essere complete (**sindrome trasversa**), di natura quasi sempre traumatica, o incomplete, di natura spesso neoplastica, ma anche compressiva o vascolare.

A seconda del danno causato, si possono avere sintomi da irritazione o deficitari.

Sindromi segmentarie

Sindrome delle corna anteriori

Una lesione delle corna anteriori si manifesta sempre con una paralisi flaccida nel territorio dipendente dai neuroni lesi.

Di solito è presente anche abolizione dei riflessi, atrofia e ipotonia muscolare. Se la lesione interessa anche il corno laterale ci possono essere deficit vegetativi nella zona interessata.

Le cause sono spesso:

- Poliomielite
- Lesioni vascolari (ischemia della spinale anteriore)
- Lesione croniche

Sindrome delle corna posteriori

Queste cellule raccolgono la sensibilità tattile e termicodolorifica, ma in modo diverso: infatti i neuroni sensitivi tattili si portano immediatamente alle lamine dorsali, mentre quelli dolorifici si portano alle lamine dorsali qualche dermatomero più in alto.

Una lesione segmentaria dunque interrompe la sensibilità tattile ma non quella dolorifica (dissociazione siringomielica).⁸

L'anestesia termicodolorifica invece è "sospesa", ossia si ha in uno o più dermatomeri contigui a quello della lesione tattile, perché nelle lamine dorsali dove è la lesione si scaricano le fibre di qualche dermatomero più in basso.

Le cause sono in genere alcuni rari tumori midollari.

Sindrome segmentaria centromidollare

Si ha la lesione associata del corno anteriore e posteriore, con la sommazione delle sintomatologie descritte.

Le cause sono:

- **Ematomielia:** versamento emorragico che interessa praticamente tutta la sostanza grigia. Si ha comparsa della paralisi e dell'anestesia in modo brusco, con dolore vivo e ben localizzato alla colonna in un punto preciso
- **Siringomielia:** formazione di una cavità che si sviluppa alla base delle corna anteriori e posteriori, vicino al centro del midollo. Questa cavità può interrompere la commessura anteriore e portare ad una anestesia selettiva della sensibilità tattile perché solo le fibre tattili si incrociano a livello della commessura anteriore.
- **Sindrome da rammollimento midollare:** trattata dopo

Sindromi cordonali

Sindrome del cordone anteriore

Ci sono le vie piramidali e extrapiramidali, i fasci spinotalamici e le vie propriocettive incoscienti spinocerebellari.

A seconda di quali fasci sono colpiti si manifesta:

- **Sindrome piramidale** con paralisi omolaterale, spasticità, ipereflessia tendinea, Babinski positivo
- **Sindrome spinotalamica deficitaria:** anestesia termicodolorifica della metà controlaterale del corpo, al di sotto del segmento colpito. Se la lesione è extramidollare sarà colpita la parte esterna del fascio e quindi saranno interessati i segmenti sottostanti più caudali, viceversa se la lesione è interna. Ad esempio, lesione esterna a T6, saranno interessati principalmente S4, S3, S2 e così via, sempre di meno fino a T7.
- **Sindrome spinotalamica irritativa:** dolori di tipo urente con distribuzione sottolaterale controlaterale, oppure con dolori al territorio del metamero di lesione se viene irritata la parte di fascio che si incrocia (ricordare che il fascio spinotalamico si incrocia in parte metamero per metamero)
- **Fascio spinocerebellare diretto e crociato:** difficilmente sono interessati, se lo fanno si ha disturbo dell'equilibrio e della coordinazione

⁸ In realtà la vera dissociazione siringomielica è quando le fibre tattili sono interrotte nella commessura anteriore e quelle termicodolorifiche no, perché non si incrociano. Questo avviene solo nella siringomielia

Si osservano spesso disturbi degli sfinteri e della sfera genitale (ritenzione e impotenza).

Sindrome del cordone posteriore

Comporta una soppressione omolaterale della sensibilità profonda o tattile discriminata. La compromissione della sensibilità profonda comporta la perdita del senso di posizione degli arti, del senso vibratorio, e della pressione.

Il malato quindi avverte male il contatto dei piedi sul terreno e nella marcia ha atassia di tipo tabetico, con segno di Romberg positivo.

Oltre a ciò scompare la sensibilità tattile discriminata con perdita di discriminazione tattile, stereognosia e dermolessia (ma rimane quella protopatica).

Nelle lesioni irritative sono presenti dolori a scarica elettrica diffusi a tutto il corpo, sia durante i movimenti volontari del capo che nelle flessioni del collo (tipico della SM e dei tumori).

La sensibilità dolorifica, a differenza di quella tattile, è conservata (**dissociazione tabetica**).

Sindrome associata dei cordoni laterali e posteriori

Si osserva nella così detta mielosi funicolare. A seconda del maggior interessamento dell'uno o l'altro cordone si ha la compromissione prevalentemente della sensibilità profonda o della motilità piramidale. Si ha spesso una sintomatologia motoria parziale, con Babinski e scomparsa dei riflessi addominali, ma senza una vera e propria paresi.

Nel bambino la causa è spesso l'atassia spino-cerebellare, nel giovane e nell'adulto la sclerosi multipla, la patologia alcolica carenziale, la spondiloartrosi e i tumori.

Sindrome segmentale e cordone associate

- Associazione di lesione delle corna anteriori e dei cordoni laterali: SLA
- Sindrome segmentale centrale con segni delle vie lunghe: siringomielia, tumori intramidollari, mielopatie varie.

Sindromi da lesione trasversale del midollo

Completa

In genere traumatica, ma anche forme gravi di mielite o rammollimento midollare. Raramente un tumore arriva a dare una sezione completa del midollo.

Inizialmente c'è lo **shock midollare**, dovuto all'isolamento del midollo sottilesionale dalle strutture superiori. Questo si manifesta con:

- Tetraplegia flaccida con ipotonia muscolare
- Abolizione dei riflessi tendinei e cutanei
- Anestesia totale delle regioni distali
- Ritenzioni di urine e feci
- Impotenza erigendi ed eiaculandi
- Anidrosi, ipotermia cutanea, vasoparalisi con ipotensione

La fase acuta è pericolosa (specie per le turbe vegetative e la possibilità di idronefrosi) e se non è trattata è spesso mortale. Se invece il malato è ben sorvegliato, in 1-6 settimane si arriva alla fase cronica, caratterizzata da:

- Presenza dei riflessi osteotendinei di difesa (retrazione dell'arto inferiore)
- Riflessi automatici spinali, compresa evacuazione riflessa della vescica e del retto
- Facilitazione flessoria fino alla paralisi in flessione (se sono lesi tutti i fasci, anche quelli reticolo spinali).
- Ricomparsa di lievi riflessi tendinei (dopo 20-60 giorni)

Incomplete

- **Sindrome dell'arteria spinale anteriore:** per ischemia di questa arteria, partono i 2/3 anteriori del midollo, con perdita della sensibilità termicodolorifica nelle zone sottostanti, associata a paraplegia e a conservazione delle sensibilità propriocettive.
- **Sindrome dell'arteria spinale posteriore:** 2/3 posteriori del midollo, con quadro opposto al precedente

- **Sindrome da rammollimento centrale:** per accidente vascolare dell'arteria centrale del midollo. Il quadro è quello di una dissociazione delle sensibilità tattili discriminate da quelle termicodolorifiche che non si incrociano.
- **Sindrome da emisezione midollare:** detta anche sindrome di Brown-Sequard, comporta la sezione di metà del midollo, e quindi:
 - Paralisi spastica, perdita delle sensibilità profonda e tattile discriminata in maniera omolaterale alla lesione (nei segmenti sottolesionali ovviamente)
 - Anestesia termicodolorifica controlaterale
 - Banda di anestesia totale omolaterale per via della compromissione delle radici di 2-3 segmenti posteriori

Sindromi da compressione midollare

Compressione extramidollare

- Tumori intra ed extra durali
- Malattia di Pott
- Traumi vertebrali
- Aracnoiditi
- Ernie discali
- Spondiloartrosi (soprattutto cervicale)

Sintomi midollari sono di tipo piramidale da deficit (ipereflessia profonda e in seguito paresi se la compressione è importante), disturbi sensitivi irritativi o deficitari, controlaterali se è interessato il fascio spinotalamico, omolaterali per i cordoni posteriori, e disturbi sfinterici e neurovegetativi precocemente.

A questo spesso si accompagnano segni radicolari, che sono:

- Banda di iperalgesia e iperestesia, a distribuzione radicolare, per irritazione della radice sensitiva
- Atrofia muscolare, iporeflessia osteotendinea e fascicolazioni da irritazione della radice motoria

Con il progredire della compressione i segni radicolari irritativi diventano deficitari.

Lesioni intramidollari

In genere sono legate a processi neoplastici (ependimomi ed astrocitomi). Il quadro è difficilmente distinguibile da una lesione endomidollare, e si differenzia soprattutto per la tardiva comparsa di segni sfinterici, e l'assenza di segni radicolari.

Diagnosi di livello delle lesioni

Ricordare che la corrispondenza fra vertebre e metameri è, man mano che si scende lungo il midollo, spostata. All'inizio di poco, successivamente di molto, il midollo spinale è spostato in avanti rispetto alle vertebre.

Esso finisce alla T12 L1 con i segmenti sacrali, al di sotto c'è la cauda equina.

A seconda del livello di lesione si possono avere dei sintomi specifici che aiutano a fare diagnosi: aiuta particolarmente il fatto che al livello della lesione la paralisi è flaccida (per interessamento delle corna anteriori), sotto è spastica (per lesione delle vie piramidali)

- **Cervicale alto:** paresi del trapezio, SCM e diaframma. Tetraplegia spastica, anestesia degli arti e del tronco fino alla clavicola
- **Cervicale/brachiale (C5 T1):** interessamento dell'arto superiore (tre varietà a seconda delle radici interessate, C5-6, C7, C8-T1). Ci può essere la sindrome di Bernard-Horner
- **Lesione dorsale:** atrofia dei muscoli intercostali. Si definisce il livello di lesione con l'altezza delle turbe della sensibilità
- **Lombare superiore (L1 L4):** paralisi flaccida del quadricipite femorale con abolizione del riflesso rotuleo, paralisi spastica del resto della gamba con ipereflessia dell'achilleo e del plantare. Il malato ha impotenza nel salire e scendere le scale ma senza steppage.

- **Lesione L5 S2:** paralisi amiotrofica di tutti i muscoli della gamba (non il femorale) con steppage e riflessi achilleo e plantare aboliti. L'anestesia interessa la faccia interna della gamba e la parte posteriore della coscia. Costanti le turbe sfinteriche
- **Lesione terminale (S3-S5):** area del plesso pudendo, con incontinenza vescicale e rettale (notare che per tutte le lesioni midollari superiori si ha ritenzione, stesso discorso della paralisi spastica e flaccida). C'è anestesia a sella, e impotenza. La sindrome è molto difficilmente pura.

La **sindrome della cauda equina** si ha per interessamento delle radici da L2 a S5 che si estendono fino alle vertebre di S5. Qui le lesioni riguardano **solo le radici**, il midollo è già finito a L1.

Se sono interessate **tutte** le radici della coda, si ha una sintomatologia con:

- Paralisi flaccida dell'arto inferiore con scomparsa dei riflessi plantare, achilleo e in parte anche rotuleo
- Sintomatologia sensitiva irritativa o deficitaria agli arti inferiori e a sella
- Compromissione delle funzioni vescicali (ritenzione in genere)
- Disturbi genitali

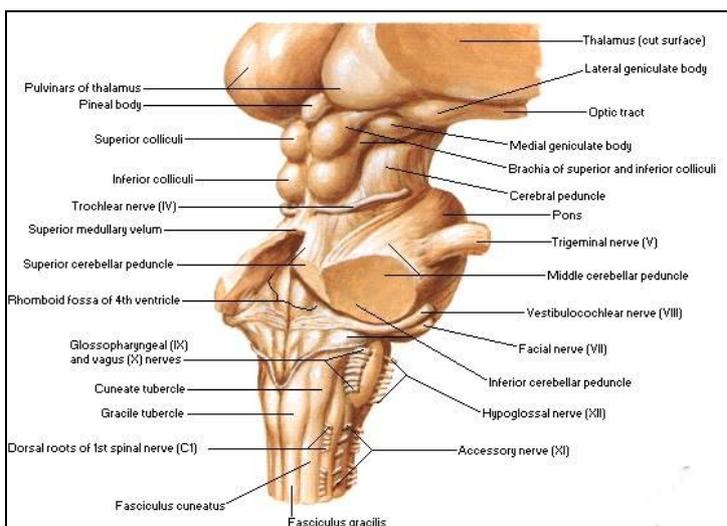
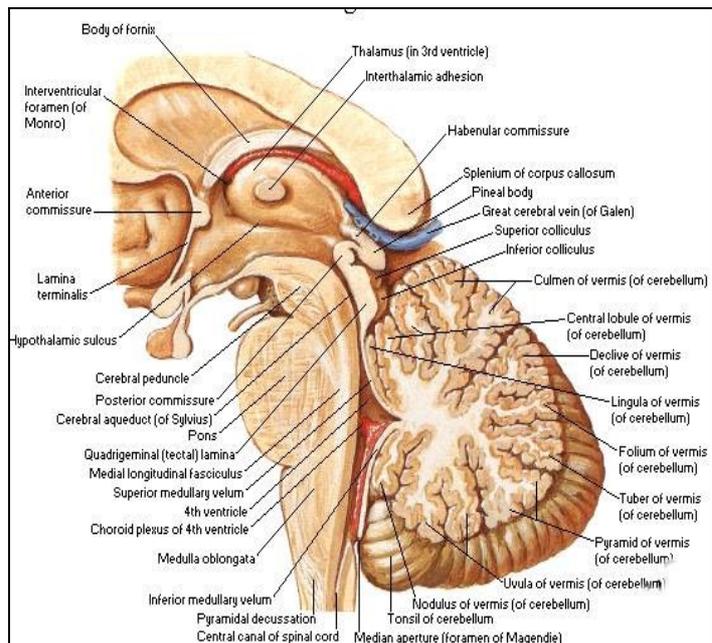
Se sono interessate solo **alcune** radici, si può avere:

- Sintomatologia alta (L2-L4) con parestesie dell'estensione della gamba sulla coscia, ipo anestesia della coscia
- Sintomatologia media (L5-S2) con parestesie dei muscoli dello sciatico, alterazioni vescicali e genitali, anestesia del piede e della faccia posteriore di gamba e coscia
- Sintomatologia bassa (S3-S5) con disturbi genito-urinari gravi e anestesia perianale

19.2 SINDROMI DEL TRONCO ENCEFALICO (SINDROMI ALTERNE)

Il tronco è costituito da **bulbo, ponte e mesencefalo**.

Il bulbo va dal midollo spinale fino ai peduncoli cerebellari, il ponte da qui fino ai tubercoli quadrigemini, il mesencefalo da qui fino al talamo.



spinotalamico

- **Sostanza reticolare**

→ **Mesencefalo:**

Elenchiamo le cose che ci sono in questi settori onde facilitare la comprensione delle sindromi relative.

→ **Bulbo:**

- **Nuclei:** XII, XI, X, IX, VIII, tratto caudale del V
- **Vie:** fascicolo longitudinale mediale (movimenti oculari associati), lemnisco mediale (sensibilità profonde e tattile discriminata), vie spinotalamiche (sensibilità dolorifiche), vie di associazione con cervelletto
- **Sostanza reticolare**

→ **Ponte:**

- **Nuclei:** VIII vestibolare (parte), VII, VI, V
- **Vie:** fascicolo longitudinale mediale, lemnisco mediale, peduncolo cerebellare medio, fascio

- **Copri quadrigemini:** collicolo superiore (tratto ottico), collicolo inferiore (tratto acustico)
- **Nuclei:** V, IV, III, nucleo rosso, nucleo mesencefalico profondo,
- **Sostanza grigia periacquedottale**
- **Vie:** fascicolo longitudinale mediale, fascio tegmentale centrale

In tutto il tronco è disseminata la sostanza reticolare in numerose formazioni, che riceve da quasi tutte le strutture del SNC e proietta al midollo e al talamo.

Il tronco contiene infine le vie per la connessione con il cervelletto, organizzate in tre peduncoli, a destra e a sinistra. Questi sono:

- **Peduncolo cerebellare inferiore (bulbo):** fascio spinocerebellare dorsale diretto, fascio reticolo cerebellare e cerebello-reticolare, fascio olivo cerebellare e viceversa, fascio vestibolo cerebellare e viceversa
- **Peduncolo cerebellare medio (ponte):** vie pontocerebellari, vie cerebello-reticolari
- **Peduncolo cerebellare superiore (mesencefalo):** fascio spinocerebellare dorsale crociato, fascio tetto-cerebellare, fascio cerebello reticolare, fascio fastigio-bulbare, fascio cerebello-olivare

Le funzioni del tronco sono quelle delle strutture che contiene, ma è utile ricordare che l'unica vera funzione vitale (in senso vegetativo) dell'encefalo, la regolazione cardio-respiratoria, è affidata ai nuclei del IX, X, XI nervo cranico che costituiscono il centro **cardiorespiratorio del bulbo**.

Le sindromi del tronco encefalico sono dette anche **sindromi alterne** per il fatto che spesso i sintomi cranici (dei nervi cranici) sono dal lato opposto a quelli da lesione delle vie discendenti che si incrociano nel midollo spinale.

Sindrome bulbare laterale (Wallenberg)

Si tratta della lesione dell'area laterale del bulbo, che può essere irrorata da diverse arterie e quindi la sintomatologia di questa sindrome non è uniforme. In quest'area ci sono:

- Nucleo discendente del V
- Nucleo ambiguo
- Fibre oculari simpatiche
- Fascio spinocerebellare ventrale e fascio spinotalamico
- Nucleo vestibolare laterale

Generalmente la sindrome di Wallenberg ha un quadro tipico per interessamento limitato al terzo medio dell'oliva, con:

- Sintomi omolaterali: ipoestesia faciale, paralisi dei muscoli faringei, del velo pendulo e della corda vocale, sindrome di BH, nistagmo e atassia
- Sintomi controlaterali: ipoestesia corporea termicodolorifica

Se però si estende si possono avere le **forme estensive**, in senso rostrale (compromissione del nucleo del VI e VII con diplopia e paralisi faciale) o caudale (XI nervo cranico); questi sintomi si aggiungono a quelli della sindrome alterna completa.

Se l'estensione caudale è completa, evenienza rara, si ha la **sindrome dell'emibulbo** con compromissione di tutte le funzioni del bulbo.

Esistono poi delle sindromi dette fruste o incomplete, che sono rappresentate da una sola parte della sintomatologia della Wallenberg completa.

Cause:

le sindromi alterne bulbari sono dovute nella maggioranza dei casi ad un rammollimento bulbare (vascolare). Siringobulbie possono provocare forme fruste, eccezionalmente la Wallenberg. Sono possibili sindromi alterne da malformazioni vascolari o aneurismi. Del tutto eccezionali invece le cause classiche, come:

- Tumori

- Infiammazioni
- Emorragie
- Sclerosi multipla

Sindrome pontina ventrale (Millard-Gubler)

Lesione nel piede del ponte (terzo caudale) e ingloba quindi:

- Fibre piramidali
- Fibre radicolari del VII e VI (a volte solo uno dei due)

La sindrome alterna è costituita da:

- Sintomi omolaterali: paralisi periferica del VII con paralisi del retto esterno (VI)
- Sintomi controlaterali: emiparesi o emiplegia

Se la lesione si estende alla linea di mezzo, i sintomi motori si possono estendere anche all'altro lato. Usualmente la causa è un tumore.

Sindrome pontina tegmentale (sindrome di Foville)

Interessa i nuclei e le fibre del V, del VI e del VII, il fascicolo longitudinale mediale, il lemnisco mediale, e il peduncolo cerebellare medio.

Sindrome alterna costituita da:

- Sintomi omolaterali: paralisi dei movimenti coniugati di lateralità dello sguardo, paralisi del VI e del VII, turbe cerebellari
- Sintomi controlaterali: emianestesia corporea tattile e profonda

In genere la causa è un tumore pontino, soprattutto il glioma pontino dell'infanzia. Tende a diventare bilaterale.

Sindrome pontina mediale

Questa sindrome si ha esclusivamente per lesioni ischemiche derivate dai rami paramediani dell'arteria basilare, che irrorata:

- Fascio corticospinale (comprese le fibre corticobulbari)
- Peduncolo cerebellare medio
- Lemnisco mediale
- VI nervo cranico e centro per la motilità coniugata laterale

La sindrome alterna è costituita da:

- Sintomi omolaterali: disturbi di coordinazione degli arti, atassia
- Sintomi controlaterali: emiparesi **compresa emifaccia**

Se la lesione è nel terzo caudale si aggiunge una paralisi dello sguardo laterale verso la lesione e una paresi omolaterale del VI

Sindrome pontina laterale

Si distingue in tre forme a seconda dell'arteria responsabile

Caudale

Arteria cerebellare antero-inferiore (territorio variabile di irrorazione), molto rara.

Interessa i nuclei vestibolari, VII, cocleare, tratto discendente del V, VI, peduncolo cerebellare medio, tratto spinotalamico.

- Sintomi omolaterali: nistagmo orizzontale e verticale, paresi del VII, sordità, ipoestesia dell'emifaccia, paralisi coniugata dello sguardo, atassia
- Sintomi controlaterali: ipoestesia termodolorifica

Media

Arterie circonfenziali lunghe, che sono rami della basilare

Interessa il peduncolo cerebellare medio, le fibre motorie e sensitive del V, le fibre simpatiche oculari e parte del lemnisco mediale.

- Sintomi omolaterali: turbe della coordinazione degli arti, deficit della masticazione, ipoestesia dell'emifaccia, sindrome di BH
- Sintomi controlaterali: ipoestesia corporea

Rostrale

Arteria cerebellare superiore, molto rara

Interessa il peduncolo cerebellare medio, superiore, le vie simpatiche oculari, il tratto spinotalamico, il lemnisco mediale, il lemnisco laterale, e provoca lesioni del cervelletto (verme e lobulo semilunare).

- Sintomi omolaterali: segni cerebellari (se la lesione è al di sotto dell'incrocio del peduncolo cerebellare superiore), sindrome di BH
- Sintomi controlaterali: segni cerebellari (se la lesione è al di sopra dell'incrocio del peduncolo cerebellare superiore), anestesia superficiale e profonda (faccia compresa), sordità (se lesione estesa ai collicoli inferiori).

Sindromi mesencefaliche

Ventrale (sindrome di Weber)

Piede del peduncolo cerebrale con interessamento delle vie corticospinali e bulbari, fibre del III, sostanza nigra.

- Sintomi omolaterali: paralisi del III paio. E' possibile anche compromissione del VII soprannucleare, e interessamento bilaterale del III
- Sintomi controlaterali: emiplegia

La causa è in genere tumori o traumi, raramente emorragie e infarti.

Tettale (sindrome di Parinaud)

Lesione del collicolo superiore e dell'area pretettale, dovuta a diverse lesioni:

- Bambino: tumore della pineale
- Adulto: traumi, malformazioni vascolari, sclerosi multipla
- Anziano: più frequente, patologia cerebrovascolare, paralisi soprannucleare progressiva.

Clinicamente si ha la mancanza dei movimenti saccadici e di inseguimento sul piano verticale verso l'alto. Se la lesione è bilaterale, anche verso il basso. Le pupille possono presentare il segno di Argyll-Robertson.

Apice della basilare

Occlusione dell'apice della basilare, usualmente dovuta ad embolia. Causa episodi ischemici in vasta area variabile, a seconda di grado di stenosi, tempo dall'ostruzione, funzionalità del circolo collaterale eccetera. In genere l'infarto non è completo.

Quando interessa l'area mediale del mesencefalo (evento tipico) si osservano diversi sintomi:

- Alterazioni pupillari e del riflesso pupillare
- Nistagmo
- Paresi dello sguardo sul piano verticale
- Paresi del III e IV
- Allucinazioni
- Retrazione palpebrale o ptosi

Ai segni mesencefalici possono aggiungersi segni di compromissione talamica, occipitale e temporale.

19.3 SINDROME CEREBELLARE

Organizzazione anatomica

Le connessioni del cervelletto sono prevalentemente afferenti. Le connessioni efferenti sono soprattutto con quelle strutture che a loro volta proiettano al cervelletto (connessioni in va e vieni).

Le strutture connesse sono:

- **Nuclei vestibolari:** informazioni sulla posizione di occhi, capo e corpo

- **Afferenze spinali:** fascicoli gracile e cuneato che portano informazioni sulla sensibilità propriocettiva del corpo (fusi e golgi) e sulla postura per iniziare i movimenti. Grazie a questa informazione il cervelletto sa valutare, ad esempio, se un programma motorio è adeguato alla situazione (se per esempio la resistenza ad un movimento aumenta, il cervelletto aumenta la forza di esecuzione)
- **Afferenze olivari:** ruolo di coordinamento e correzione del riflesso oculo-vestibolare
- **Afferenze cerebrali:** la via cortico-ponto-cerebellare è la più consistente, e grazie ad essa il cervelletto è informato dell'attività motoria in programma. In risposta può modulare l'attività della corteccia motoria e correggere l'esecuzione dei movimenti fini
- **Afferenze vestibolari:** con queste vie il cervelletto modula l'attività delle vie discendenti vestibolo-spinali
- **Afferenze rubroalamiche:** tutte le altre vie efferenti del cervelletto convergono ai nuclei profondi del cervelletto, e da qui proiettano al nucleo rosso e al nucleo ventrolaterale del talamo, influenzando quindi sulle vie rubrospinali e sulla corteccia motoria (via talamo)

La corteccia cerebellare contiene cinque tipi di cellule, così organizzate:
tutta la corteccia è costituita da tre strati concentrici:

- **molecolare (più esterno)**, che è formato da due tipi di neuroni. La cellula stellata che ha tanti dendriti filiformi, è disposta parallelamente alla superficie della lamella; la cellula dei canestri ha un pirofora piuttosto piccolo ma un albero dendritico sviluppato che si trova tutto nello strato molecolare. Il suo assoni si sposta parallelamente alla curvatura della lamella e da questa si dipartono 12-20 collaterali, ognuna delle quali si ramifica intorno al corpo di una cellula dello strato intermedio o ganglionari; quindi ognuna di queste cellule dei canestri contatta un certo numero di cellule ganglionari (divergenza del segnale)

- **intermedio**, è il più sottile essendo un monostrato di un singolo tipo di neuroni ed è detto strato ganglionare. La cellula ganglionare è anche detta del Purkinje; questo è la più grossa cellula che abbiamo nel nostro corpo, nucleo di circa 80 µm. Il suo enorme soma da origine ad un albero dendritico fittissimo che pervade e riempie lo strato molecolare ed ha un numero enorme di sinapsi: ogni cellula di Purkinje riceve 250000 sinapsi che possono venire da cellule diverse (convergenza del segnale). L'assone abbandona lo strato ganglionare attraverso lo strato granulare e va a scaricarsi a livello dei nuclei profondi del cervelletto. E' una cellula piatta, e assomiglia molto ad una mano dove le dita sono i dendriti, e si trova su un piano perpendicolare all'asse della lamella, con una disposizione detta "a spalliera".

- **granulare (più interno)** ha due tipi di neuroni. Uno è una cellula chiamata "dei piccoli granuli". Ha un corpo molto piccolo da cui si dipartono quattro o cinque dendriti, e un assoni che sale nello strato molecolare e qui si divide a T. Ogni branca si dispone parallelamente all'asse della lamella, per cui nello strato molecolare avremo una serie di fibre tutte parallele fra loro (da cui il nome di fibre parallele) e all'asse della lamella. Una sezione perpendicolare dell'asse della lamella ci permette di vedere le cellule di Purkinje, e una serie di puntini che sono le sezioni trasverse di tali fibre parallele, che fanno sinapsi sia sulla cellula stellata, che dei canestri, che sulla cellula del Purkinje. La cellula dei piccoli granuli con tale organizzazione recluta tutte le altre cellule. Si capisce che la disposizione a spalliera della cellula di Purkinje rappresenta la distribuzione ideale per ricevere queste fibre. Di tutti questi quattro neuroni solo la cellula a piccoli granuli è eccitatoria, tutte le altre sono inibitorie. La stessa Purkinje è inibitoria e inibisce i neuroni dei nuclei profondi su cui si scarica. La cellula dei piccoli granuli a sua volta riceve delle sinapsi.

Tutte le fibre in entrata al cervelletto si dividono in due categorie, indipendentemente dalla loro origine.

La prima va a scaricare direttamente alla cellula di Purkinje eccitandola (fibra rampicante). Tutte le fibre comunicanti provengono da un unico nucleo, il NUCLEO OLIVARE INFERIORE che per grossa parte scarica tutto il cervelletto (archi, paleo e neo cerebellum) a livello delle cellule di Purkinje.

Tali fibre rampicanti però prima di scaricarsi a livello delle cell. Di Purkinje, danno una collaterale che si scarica sui nuclei profondi.

L'altro tipo di fibra che troviamo nel cervelletto si chiama fibra muscoide. Questa va direttamente alla cellula dei piccoli granuli e la eccita. Tale cellula a sua volta ecciterà un certo numero di Purkinje, un certo numero di stellate ed un certo numero di cellule dei canestri. Anche la fibra muscoide prima di scaricarsi sulle cellule dei piccoli granuli da una collaterale che si scarica sui nuclei profondi. Le fibre muscoidi vengono da tutti i nuclei che scaricano nel cervelletto, tranne l'oliva inferiore.

Organizzazione funzionale

Il cervelletto dunque ha tre funzioni fondamentali:

- Controllo dell'equilibrio (lobo flocculo-nodulare vie in doppio senso con i nuclei vestibolari)
- Controllo dei riflessi posturali (vie spino cerebellari e verme, efferenze al nucleo rosso e sostanza reticolare)
- Controllo fine dei movimenti (connessioni della corteccia cerebellare con la corteccia motorie e premotoria e con i nuclei della base).

Oggi si evidenzia che l'ablazione o la disfunzione del cervelletto comporta prima di tutto l'alterazione dell'attività degli alfa e gamma motoneuroni, e quindi:

- Alterazione del tono muscolare (posturale e attitudinale)
- Alterazione della regolazione del movimento volontario (dismetria, asinergia, adiadococinesia...)
- Alterazione della stazione eretta e della marcia (atassia e asinergia della marcia)
- Ritardo nell'inizio e l'arresto del movimento, ipostenia, tremore, disturbi della scrittura e della parola

Sindromi cliniche

Sul piano clinico si evidenziano tre diverse sindromi che dipendono dalla compromissione delle tre aree funzionali (e filogenetiche) del cervelletto.

Sindrome del lobo flocculo-nodulare (archicerebellum)

- Atassia statica e dinamica in assenza di dismetrie agli arti
- Rotazione del capo (occipite rivolto verso il lato **opposto** alla lesione)
- Nistagmo lento, irregolare, orizzontale che batte verso il lato della lesione (soppresso dalla fissazione)

Il nistagmo sparisce precocemente e può anche non esserci. Il disturbo principale è l'atassia sia nella marcia che nella postura eretta.

La causa primaria di questa sindrome sono i tumori della linea mediana, specialmente il medulloblastoma infantile.

Sindrome del lobo anteriore (paleocerebellum)

Manifestazioni piuttosto indefinite:

- Marcia barcollante, a piedi divaricati, con arti rigidi
- Pochi disturbi agli arti superiori

Il disturbo è dovuto ad una alterazione dei riflessi superiori che governano la postura e una normale attività motoria segmentale. La rigidità degli arti è dovuta all'esagerazione del riflesso di appoggio, ossia l'irrigidimento della muscolatura in risposta alla pressione sulla pianta del piede.

Si ritrova spesso nell'atrofia cerebellare tardiva.

Sindrome del lobo posteriore (neocerebellum)

Comporta diversi segni (non stupisce, questa è la parte più complessa del cervelletto).

- **Ipotonia:** interessa la muscolatura degli arti e a volte del tronco. È omolaterale alla lesione ma può anche essere bilaterale. L'ipotonìa comporta anche la pendolarità dei riflessi e in parte la comparsa di un tremore attitudinale, che provoca una serie di asimmetrie di posizione spontanee (in posizione eretta l'arto superiore è lievemente flesso) e provocate (gli arti superiori protesi ad occhi chiusi deviano)
- **Dismetria:** errori nelle diverse prove semeiotiche (indice-naso, indice-mento, calcagno-ginocchio); il movimento è discontinuo, come se effettuato dalla composizione di diversi atti in successione. Ci sono errori nell'ampiezza e nella misura del movimento.

Una prova importante per misurare l'interessamento di questi due aspetti del movimento è quella di Stewart-Holmes. L'esaminatore cerca di estendere l'avambraccio del paziente mentre questo lo mantiene flesso con forza. All'improvviso l'esaminatore cessa la trazione e se la prova è positiva l'avambraccio del paziente si flette con forza fino a fondo corsa.

Importante è anche la prova di invitare il paziente a toccare con gli indici l'indice proteso dell'esaminatore, ad occhi aperti e chiusi. Il paziente malato devia dal lato della lesione; è una prova molto precoce e indicativa

- **Adiadococinesia:** impossibilità di eseguire movimenti alternati rapidi. Il paziente ad esempio non è in grado di tenere un ritmo con la mano (aritmocinesi)
- **Atassia statica:** tendenza alla caduta quando il soggetto sta a piedi uniti. L'esecuzione della prova ad occhi chiusi (segno di Romberg) non modifica la prova poiché il disturbo è nell'attività posturale riflessa.
- **Atassia dinamica:** deviazione della marcia omolaterale alla lesione
- **Astenia:** riduzione della forza muscolare, dovuta alla riduzione della facilitazione sulla corteccia. Non è una paresi, tutti i movimenti sono completi e possibili.
- **Tremore cinetico:** compare durante l'esecuzione di un movimento attivo
- **Disartria:** turbe dell'articolazione della parola di natura motoria
- **Turbe della scrittura:** dovute alla difficoltà di misurare correttamente le distanze

Le cause possono essere di natura atrofica (atrofia pontocerebellare), ma più spesso si tratta di tumori, lesioni vascolari ed infiammatorie.

In genere è omolaterale alla lesione, ma le cause di questo tipo tendono ad estendersi alle altre aree del cervelletto dello stesso lato e all'emisfero dall'altra parte.

A seconda della rapidità di insorgenza si differenziano:

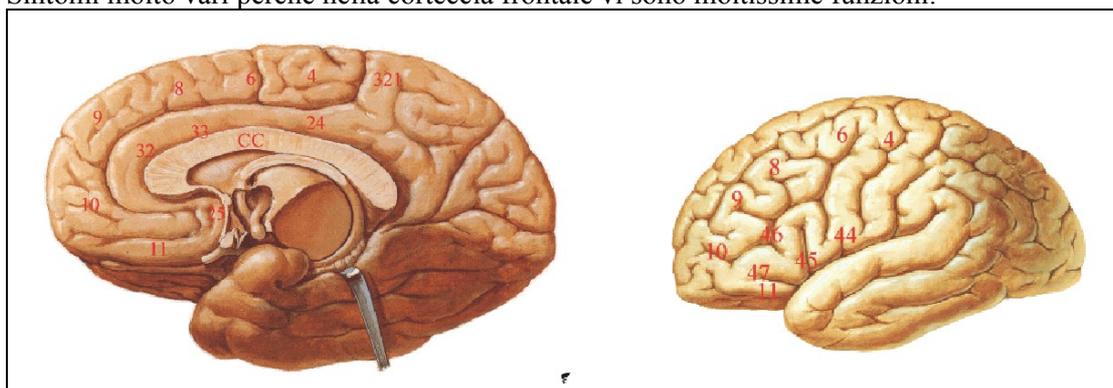
- **Forme acute (transitorie):** intossicazione da etanolo, da farmaci (benzodiazepine e antiepilettici), episodi di sclerosi multipla
- **Forme acute (permanenti):** intossicazione da mercurio, toluene, malattie infiammatorie dell'infanzia
- **Forme subacute:** processi espansivi, sindromi paraneoplastiche, disturbi nutrizionali da alcool, deficit vitaminici (vit E)
- **Forme croniche:** atassie ereditarie, patologie dismetaboliche

19.4 SINDROMI CEREBRALI CORTICALI

Insieme di sintomi neurologici e psichici causati dalla lesione di determinate aree della corteccia. Sono molto importanti nell'orientamento clinico rispetto a determinate sedi di localizzazione tumorale.

Sindrome frontale

Sintomi molto vari perché nella corteccia frontale vi sono moltissime funzioni.



La sindrome derivata dall'interessamento della corteccia motoria (sindrome rolandica) è trattata a sé. Le altre aree degne di interesse e da cui deriva la sintomatologia sono:

- **Area 6 e 8:** premotorie, in rapporto con movimenti automatici, soprattutto posturali e di sostegno ai movimenti fini delle dita e degli arti. L'area 8 in particolare controlla i movimenti coniugati degli occhi
- **Area 44:** Piede della terza circonvoluzione frontale, corrisponde all'area del linguaggio (Broca)
- **Aree 9, 10, 11, 45, 46:** la lesione di queste aree mette in evidenza i disturbi delle funzioni intellettive superiori
- **Aree 47, 13, 24, 33, 32, 25:** sistema limbico

I disturbi della sindrome frontale sono divisibili nei seguenti gruppi.

→ **Disturbi del tono muscolare e dei movimenti riflessi**

Si ha aumento del tono muscolare tipo Parkinson (ipertonia spastica), esagerazione delle reazioni riflesse in flessione (prensione forzata di un oggetto posto sul palmo della mano). Il paziente può anche seguire con la mano l'oggetto che cerca di stringere, in genere è controlaterale alla lesione.

La liberazione delle attività motorie riflesse provoca anche tutta una serie di incrementi di riflessi motori, fino alla perseverazione motoria con difficoltà di interrompere un movimento cominciato ed ecoprassia (ripetizione dei gesti dell'altro).

Per lesioni specifiche dell'area 6 si può verificare la possibilità di effettuare solo movimenti isolati con i muscoli controlaterali alla lesione, ma non di associarli ad altri muscoli in movimenti complessi.

→ **Disturbi dell'equilibrio**

Consistono in alterazioni di marcia statiche e dinamiche, il cui aspetto principale è la tendenza alla retropulsione del tronco nella stazione eretta (**atassia frontale di Bruns**). Il sintomo deriva dalla perdita della modulazione della corteccia sulle attività cerebellari di mantenimento della postura.

→ **Disturbi della motilità oculare**

La lesione dell'area oculogira determina rotazione degli occhi verso il lato leso (irritazione: dal lato opposto).

Le paralisi laterali dello sguardo di questo tipo si hanno soltanto in condizione di accidente cerebrovascolare massivo. Assai più frequenti sono le reazioni di tipo irritativo (deviazione dei globi oculari e del capo dal lato sano).

→ **Disturbi prassici e del linguaggio**

Una lesione corticale che interessa Broca produce afasia motoria non fluente.

→ **Disturbi vegetativi**

Le lesioni frontali possono dare fenomeni di tipo attivante o depressivo su frequenza cardiaca, pressione, glicemia, ritmo respiratorio, sfinteri e fenomeni digestivi.

Questi sintomi sembrano in rapporto con il tipo e con la sede della lesione.

→ **Disturbi olfattivi**

Compressione dei bulbi olfattivi da parte di lesioni espansive → anosmia

→ **Disturbi psichici**

Sono i sintomi più frequenti, tanto da costituire una vera e propria **sindrome psichica prefrontale**. Questa sindrome è composta da:

- **Disturbi dell'umore e del carattere:** esaltazione del tono affettivo, euforia, disinibizione nei confronti di cibo e sesso, tendenza allo scherzo, all'ira e al linguaggio scurrile. Non sono situazioni permanenti, ma accessi in un quadro di indifferenza e apatia
- **Disturbi dell'iniziativa:** inerzia frontale, ossia perdita di interesse per tutte le attività fisiche e intellettive, che risultano impacciate. Il malato non si lava, non si veste. In questo contesto, però, improvvisamente si hanno accessi disforici come quelli descritti prima.
- **Disturbi intellettivi:** sono in genere disturbi della memoria, dell'attenzione, e un certo grado di deterioramento mentale.

In genere le sindromi frontali chirurgiche (lobotomia) hanno una predominanza dei sintomi negativi, quelle spontanee, al contrario, dei sintomi positivi.

Quadro tipico della sindrome frontale

| Emisfero non dominante | Emisfero dominante |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Emiplegia spastica controlaterale (se è interessata anche l'area motoria primaria)• Perdita di iniziativa e depressione psichica• Accessi di euforia• Anosmia | <p>Come nel non dominante, e in più:</p> <ul style="list-style-type: none">• Afasia espressiva• Perdita della fluenza verbale• Perseverazione• Aprassia della mano sinistra |

Lesione bilaterale comporta :

- Tetraplegia specialmente con disturbi della marcia
- Apatia, perdita dell'attenzione, netta riduzione del pensiero astratto, labilità emotiva e incontinenza sfinterica

A seconda dell'eziologia, poi, sono possibili diversi tipi di sintomatologie:

- Vascolare: sono presenti in genere sintomi motori, afasia, atassia, incontinenza sfinterica
- Tumorale: in genere predominano i sintomi psichici (sindrome psichica prefrontale)
- Ipertensione endocranica: confusione mentale e ottundimento
- Sindromi demenziali: la sindrome psichica prefrontale può precedere l'instaurarsi del deficit cognitivo vero e proprio
- Sindromi chirurgiche: la lobectomia (oggi non si fa più) è accompagnata da una sintomatologia a dominanza passiva
- Sindromi traumatiche: simile alla sindrome chirurgica

Sindrome rolandica

Si tratta di due sindromi conseguenti a lesioni dell'area 4 motoria (sindrome prerolandica o motoria) e dell'area 3 sensitiva (sindrome postrolandica o sensitiva).

→ **Motoria**

L'area 4 dal punto di vista lesionale è divisa in due zone con sintomatologia diversa. L'area 4 gamma, posteriore, la cui lesione provoca ipotonia e ipereflessia profonda, e l'area 4 s la cui lesione provoca spasticità.

Nella sindrome quindi si possono avere tutti e due i tipi di sintomi o anche uno solo, a seconda dell'estensione della lesione. L'area 6 invece, se lesa, provoca praticamente solo l'aumento della prensione.

Dal punto di vista clinico nella sindrome **irritativa** si hanno crisi isolate motorie focali, che hanno valore localizzatore e che si ritrovano soprattutto nelle epilessie frontali (crisi jacksoniane).

Nella sindrome **deficitaria** si hanno deficit di natura focale (difficilmente tutta l'area motoria è interessata) e il deficit interessa soprattutto i segmenti distali dell'arto superiore, dell'arto inferiore e più raramente la faccia (deficit isolato della muscolatura facciale è un segno abbastanza specifico di tumore che comprime il nucleo del VII).

A volte la distribuzione del deficit è identica a quella di una paralisi periferica (deficit di un tronco nervoso o di una radice), ma si distingue per l'ipereflessia profonda e la scarsa atrofia muscolare, nonché segni patologici come Babinski.

→ **Sensitiva**

L'irritazione provoca le crisi jacksoniane sensitive tipiche dell'epilessia.

La distruzione focale dell'area provoca naturalmente un deficit sensitivo, in genere in tutto l'emisoma controlaterale (a differenza che nella sindrome rolandica motoria), con caratteristiche temporali peculiari: infatti nella fase acuta della lesione tutte le sensibilità sono temporaneamente abolite, mentre successivamente si ha un lento recupero, oscillante, molto indicativo di lesione corticale. In genere la sensibilità superficiale, a quadro stabilizzato, risulta molto poco compromessa, a differenza delle capacità profonde e combinate.

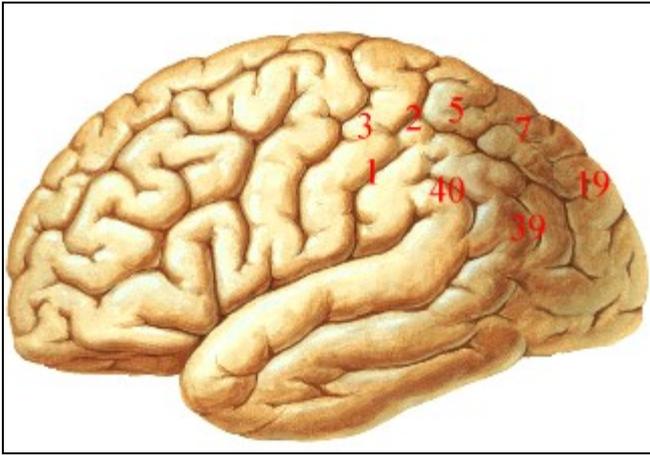
Alcune caratteristiche del deficit aiutano a identificare la lesione come corticale:

- Conservazione della sensibilità della linea mediana: l'altro emisfero può in parte sopperire
- Deficit maggiore all'arto superiore che inferiore
- Deficit maggiore nelle superfici ventrali piuttosto che dorsale.

Dal punto di vista eziologico le due sindromi rolandiche sono spesso l'esito di una lesione frontale posteriore e quindi si combinano ai sintomi della sindrome frontale. L'eziologia quindi è la stessa.

Sindrome opercolare

L'opercolo o insula di Reil è una piccola regione fronto-temporale (infatti si distingue un opercolo frontale, uno temporale e uno parietale) situata attorno alla porzione caudale della terza circonvoluzione frontale.



La sua lesione è molto rara, ma comprende un quadro patognomonico:

- Deficit del V: deficit masticatorio e aumento del riflesso masseterino
- Deficit del VII: paralisi sopranucleare
- Deficit del IX, X, XI: paralisi faringo-laringo-palatina
- Deficit del XII: paresi linguale

Esiste anche una spiccata dissociazione automatico-volontaria, e le lesioni bilaterale possono provocare riso e pianto spastico.

La causa è quasi sempre di natura ischemica, per

embolia o trombosi dell'arteria cerebrale media

Sindrome parietale

Difficilmente si ha una sindrome parietale pura per i confini sfumati di questa area.

Le aree che sono implicate nella sintomatologia della sindrome parietale sono:

- **Area 3, 1, 2:** responsabili della sindrome rolandica sensitiva, già descritta
- **Aree 5, 7:** funzione sensitiva associativa, non ben chiarita
- **Aree 40, 39:** funzione sensitivo-gnosica, riconoscimento delle percezioni e associazione di esse con il significato.

Descriviamo a parte la lesione delle aree 5 e 7, che comportano una sindrome simile alla rolandica posteriore ma con minor compromissione delle sensibilità discriminative e compromissione elettiva della stereognosia. Questa situazione è nota con il nome di **sindrome di Verger-Dejerine**.

Nella lesione del resto del lobo parietale si evidenziano soprattutto i sintomi per la lesione delle aree 39 e 40, dove si ha la conservazione dello schema corporeo tramite l'integrazione delle afferenze tattili, propriocettive, cinestesiche, vestibolari e visive.

→ **Disturbi dello schema corporeo**

Rappresentano notevoli variazioni a seconda dell'emisfero leso. Nella lesione di quello non dominante, la principale alterazione è la **anosognosia** (negazione della propria infermità), e a volte una emidisattenzione controlaterale.

Nella lesione dell'emisfero dominante si ha la sindrome di **Gerstmann** con disturbi bilaterali:

- Agnosia digitale
- Agrafia pura
- Alterazioni del riconoscimento destra-sinistra
- Discalculia

→ **Disturbi prassici**

L'aprassia ideatoria è in rapporto con lesioni sinistre, mentre l'aprassia dell'abbigliamento soprattutto destre. L'aprassia costruttiva si differenzia nelle lesioni destre (deficit di analisi percettiva dello spazio) e sinistre (deficit di rappresentazione di una percezione spaziale sostanzialmente corretta, ma semplificata).

→ **Disturbi del linguaggio**

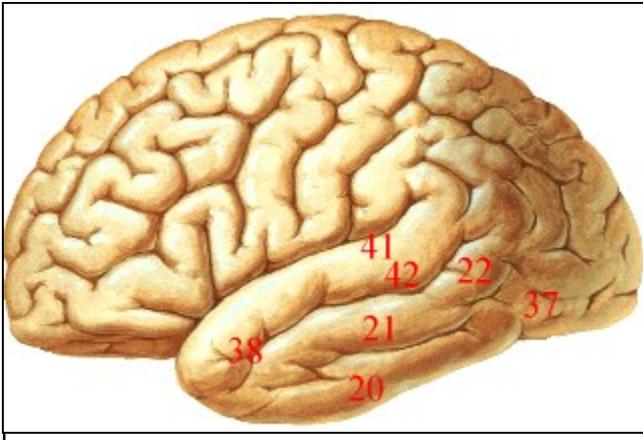
Se è vero che l'area 39 fa parte dell'area di Wernicke, questa è per lo più di competenza temporale; comunque nelle lesioni parietali pure (che sono anche rare) si può avere qualche segno di compromissione del linguaggio tipo afasia di conduzione o afasia amnestica.

Ci sono disturbi della lettura dovuti però ad un deficit visivo di riconoscimento delle lettere.

→ **Altri sintomi**

- **Amiotrofie parietali:** atrofie isolate, in genere dei muscoli della mano, che si sviluppano in corso di tumore. Non se ne dà una spiegazione soddisfacente

- **Atassia:** atassia simile a quella tabetica, che peggiora con la chiusura degli occhi, probabilmente per la perdita della sensibilità propriocettiva
- **Sindrome iperpatetica:** una sindrome dolorosa, di tipo talamico, può far seguito alla fase di recupero del deficit sensitivo. Ogni stimolo può essere percepito come doloroso con forte componente affettiva.
- **Disturbi visivi:** deficit di **quadrantanopsia inferiore controlaterale omonima**. (lesione concomitante delle radiazioni ottiche posteriori).
- **Disturbi vestibolari:** nistagmo optocinetico, crisi oculogire, crisi rotatorie di tipo epilettico



Quadro riassuntivo

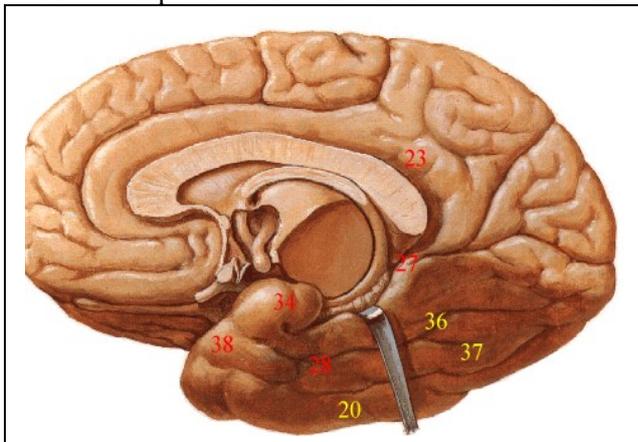
Emisfero dominante

- **Sindrome sensitiva corticale controlaterale con fenomeno dell'estinzione**
- **Emianopsia omonima controlaterale**
- **Emidisattenzione e negligenza spaziale**
- **Disturbi del linguaggio**
- **Sindrome di Gerstmann**
- **Agnosia tattile e aprassia bilaterale**

Le cause sono frequentemente di natura vascolare, tumorale (dove predominano i disturbi sensitivi epicritici, aprassia e sintomi irritativi ascessuali di tipo jacksoniano), traumatico (spesso quadri clinici puri, legati a lesione di piccole aree).

Sindrome temporale

Nel lobo temporale si trovano anche aree del sistema limbico.



Dal punto di vista funzionale la zona temporale può essere divisa in:

- **Aree 41 e 42:** rappresentano la corteccia acustica primaria
- **Area 22:** zona uditiva secondaria, centro percettivo-gnosico dei suoni acustici, dove si associano le parole al loro significato. Fa parte dell'area associativa parieto-temporo-occipitale di Wernicke.
- **Aree 20, 21, 37, 38:** area associativa di integrazione polisensoriale
- **Sistema limbico:** divisibile a sua volta in 2 compartimenti funzionali:
 - **Paleocorticale:** amigdala e complesso olfattivo. Se leso provoca disturbi di natura olfattivi, gustativi, vegetativi, delle attività orali e genitali
 - **Archicorticale:** in caso di lesione provoca disturbi dell'attività psicomotoria, della memoria, dell'apprendimento, emozionali, della condotta sessuale.

La sindrome temporale è caratterizzata da una serie di disturbi strettamente collegati alle varie aree lese, più ancora di quando avviene nella sindrome frontale e molto di più che nella sindrome parietale.

→ **Disturbi uditivi (41-42)**

Nella stimolazione irritativa si hanno acufeni, allucinazioni uditive elementari (rumori) o complesse (voci, rumori strutturati, musica). Questi sintomi di solito si localizzano nell'emisfero controlaterale a quello stimolato.

Nei casi rari di lesione bilaterale si ha sordità; se la lesione è unilaterale distruttiva si ha ipoacusia bilaterale più marcata dal lato opposto alla lesione.

→ **Disturbi olfattivi e gustativi (limbico paleocorticale)**

Sono in genere di tipo irritativo con allucinazioni gustative e olfattive, percezioni di odori e gusti intensi e sgradevoli. Compaiono o durante crisi epilettiche o per tumori irritativi della zona dell'ippocampo e dell'amigdala, e possono essere associati ad ansia e terrore. I sintomi hanno alto valore di localizzazione temporale delle lesioni.

→ **Disturbi dell'equilibrio**

Sono sintomi rari, a carattere vertiginoso, dovuti all'irritazione di un'area posteriore alla zona uditiva primaria.

→ **Disturbi visivi**

Si può avere quadrantanopsia omonima superiore controlaterale per lesione del contingente ventrale delle radiazioni ottiche. Le lesioni temporali irritative possono produrre allucinazioni visive complesse o elementari.

→ **Disturbi delle funzioni simboliche**

Per la lesione delle aree associative temporali si possono avere:

- **Afasia:** tipicamente di Wernicke, ma anche amnestica
- **Disturbi gnosici:** si ha in genere agnosia uditiva, spesso in un quadro afasico. Il paziente non è in grado di dare un significato ai suoni (acqua che scroscia simile a sirena che suona). Si ha spesso amusia specie se la lesione è nell'emisfero non dominante
- **Disturbi prassici:** l'aprassia ideatoria è rara ma abbastanza indicativa

→ **Disturbi vegetativi, psichici e orogenitali (limbico archicorticale)**

I fenomeni vegetativi irritativi sono sintomi frequenti nelle crisi epilettiche temporali (aura epigastrica, crisi vegetative).

La distruzione bilaterale temporale provoca la sindrome di Kluver-Bucy, con:

- Deviazione e aumento delle attività orali
- Aumento delle attività sessuali
- Docilità e passività
- Incessante manipolazione orale e manuale degli oggetti visualizzati
- Comportamento vicino all'agnosia visiva con tendenza ad esplorare gli oggetti con la bocca

Nella sfera emotiva si hanno disturbi parossistici in genere da focolai epilettici (crisi d'ira e aggressività, depressione e disforie accessuali), oppure permanenti, in genere labilità emotiva da lesioni distruttive.

L'attività psicomotoria risulta compromessa in maniera accessuale nelle crisi epilettiche con confusione, automatismi mimici o verbali.

Le funzioni dell'apprendimento possono essere compromesse soprattutto nelle lesioni limbiche (che comprendono invariabilmente l'ippocampo e il circuito di Papez) ma anche nella corteccia temporale (che comunque da disturbi meno marcati e reversibili).

Nelle lesioni bilaterali è caratteristica l'alterazione della percezione del tempo, che sembra scorrere velocissimo o arrestarsi. Il paziente non riesce a riferire degli avvenimenti, che pur ricorda, in ordine temporale corretto.

Schema riassuntivo

| Emisfero non dominante | Emisfero dominante |
|--|--------------------|
| Sintomi comuni | |
| Allucinazioni uditive, visive, olfattive, gustative (lesioni irritative) | |
| Stato di confusione mentale | |
| Alterazioni del comportamento e disturbi emotivi | |

| | |
|---|--|
| Quadrantanopsia superiore omonima controlaterale | |
| Distorsione della percezione visiva e spaziale Agnosia per i suoni Amusia | Afasia di Wernicke Alcune forme di amusia |
| Lesione bilaterale | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Gravi turbe mnesiche • Sindrome di Kluver-Bucy | |

Le eziologie sono:

- Sindromi vascolari, con sintomi relativi alle aree compromesse
- Tumori. Oltre all'afasia, costante nei tumori dell'emisfero sinistro, nell'ordine si hanno sintomi:
 - Sensitivi-motori
 - Disturbi psichici permanenti
 - Manifestazioni epilettiche
 - Deficit del campo visivo
 - Allucinazioni olfattive e gustative
 - Automatismi motori
 - Allucinazioni visive complesse
- Sindromi demenziali
- Sindromi chirurgiche con sintomi assai vari

Sindrome occipitale

Il lobo occipitale contiene l'area visiva primaria, secondaria e terziaria (aree 17, 18, 19) organizzate in maniera concentrica attorno alla scissura calcarina.

Tutte queste aree sono vascolarizzate dall'arteria cerebrale posteriore.

→ **Disturbi della visione**

Si hanno sintomi **irritativi**, con fenomeni allucinatori elementari e in movimento, oppure più complesse se l'irritazione interessa anche la corteccia secondaria. Se la lesione interessa aree più estese e sconfinata all'area temporale, sono frequenti fenomeni di illusioni, con percezione distorta degli oggetti (metamorfopsie, macro e micropsie, zoopsie eccetera).

Le lesioni **distruttive** invece determinano difetti campimetrici in relazione alla zona interessata. Tipicamente i pazienti hanno, per il difetto visivo, una anosognosia, e danno la colpa agli occhiali o alla scarsa illuminazione.

→ **Disturbi della motilità oculare riflessa**

L'area oculocefalogira è contenuta fra la 18 e la 19. Si ha una paralisi non volontaria dello sguardo, con perdita di riflesso di fissazione, di ammiccamento e di convergenza. Il nistagmo optocinetico non è evocabile (se la lesione è unilaterale, il nistagmo optocinetico è abolito quando l'oggetto si sposta dal lato della lesione).

→ **Disturbi gnosici**

Agnosia per gli oggetti e le immagini, prosopoagnosia e agnosia per i colori si manifestano nelle lesioni occipitali

→ **Disturbi della percezione del tempo**

Simili a quelli della sindrome temporale, e riguardano non soltanto gli eventi "visti", ma anche quelli ascoltati o percepiti con altri canali.

Si ha anche la perseverazione di immagini dopo la loro fuoriuscita dal campo visivo, cosa che causa una alterazione della funzione visiva e della percezione dello spazio.

→ **Disturbi psichici**

Le turbe della memoria sono comuni, e a volte si hanno anche stati di confusione, ansia e depressioni, alterazioni del carattere.

Schema generale

| Emisfero non dominante | Emisfero dominante |
|--|--|
| Sintomi comuni Emianopsia laterale omonima congrua controlaterale Allucinazioni elementari (se lesione irritativa) | |
| Perdita della memoria topografica Perdita dell'orientamento visivo Illusioni visive | Alessia e anomia per i colori Agnosia per gli oggetti |
| Lesione bilaterale | |
| <ul style="list-style-type: none">• Cecità corticale (sindrome di Anton-Babinski)• Prosopoagnosia• Acromatopsia• Sindrome di Balint | |

Le eziologie sono:

- Vascolare, da occlusione dei rami terminali dell'occipitale. Si associa alla sindrome talamica se l'arteria si occlude più a monte
- Tumoriali: sono frequenti i disturbi psichici, sostenuti da una frequente ipertensione endocranica
- Traumi: spesso sindrome bilaterale pura
- Altre forme: da virus, CJ, intossicazione da ossido di carbonio (sequele permanenti).

Sindrome callosa

Le fibre del corpo calloso mettono in contatto le aree omologhe della corteccia (eccetto l'area 21). Le fibre dei due lobi frontali occupano la parte anteriore, le fibre parietali e temporali quella intermedia, le fibre occipitali quella posteriore.

Si distingue una sindrome "da disconnessione callosa", dovuta a lesioni isolate del corpo calloso, e una sindrome callosa classica che si accompagna anche a segni vari di interessamento degli emisferi.

In pratica, il corpo calloso ha due funzioni: sincronizzare le attività delle due cortecce, e assicurare la rappresentazione bilaterale delle informazioni sensitive ricevute.

Sindrome callosa classica

- **Disturbi psichici:** sintomi di tipo prefrontale con irritabilità, oscillazioni del tono dell'umore, anosognosia, euforia e disturbi della memoria
- **Disturbi prassici:** aprassia ideomotoria omolaterale al lobo dominante, aprassia bucco-linguo-faciale (con disartria) e amimia
- **Disturbi motori e dell'equilibrio:** sindrome bilaterale piramidale, limitata all'ipereflessia osteotendinea, e una forma di atassia detta "callosa"
- **Disturbi sfinterici**

Non tutti i paziente con lesione del corpo calloso accusa no sintomi.

Le cause sono:

- Vascolari, da occlusione dell'arteria cerebrale anteriore (fibre dei 2/3 anteriori) e posteriore (fibre del 1/3 posteriore)
- Sindromi tumorali, possono esserci glioblastomi del corpo calloso che infiltrano i due emisferi e danno in genere ipertensione endocranica, irritabilità s uno sfondo di apatia. I disturbi prassici e motori sono tardivi
- Sindromi tossiche in corso di alcolismo cronico, con demenza e disartria a decorso rapido
- Agenesia del corpo calloso: in questa condizione i disturbi possono anche mancare del tutto. In genere se esistono segni si hanno di tipo ritardo mentale e crisi epilettiche

Sindrome da disconnessione callosa

→ **Sintomi da disconnessione dell'emisfero non dominante**

Sono in pratica deficit che corrispondono all'assenza delle funzioni specifiche dell'emisfero sinistro: interessano il lato sinistro perché dipende dall'emisfero destro, che non è in grado di svolgere alcune funzioni specifiche.

- Anomia tattile della mano sinistra (incapacità di denominare oggetti palpati con la mano, ma li riconosce se li vede)
- Afasia ottica unilaterale sinistra (meno frequente, incapacità di denominare gli oggetti visualizzati nel campo visivo sinistro)
- Alessia nell'emicampo sinistro
- Alterazioni della percezione uditiva a sinistra
- Agrafia unilaterale sinistra
- Aprassia costruttiva destra (perché manca la funzione sinistra per essa)

→ **Sintomi di indipendenza dei due emisferi**

Si esprimono con l'ignoranza di un emicorpo nei confronti dell'altro

- Segno della mano estranea (non riconosce propria la mano sinistra se non la vede)
- Impressione che le parti sinistre del corpo (in genere mano) facciano le cose "per conto proprio"
- Impossibilità di imitare, con una mano, un gesto impresso all'altra, ad occhi chiusi

Questa sindrome da disconnessione si ha praticamente solo per resezioni chirurgiche del corpo calloso.

CAP 20 MALATTIE INFIAMMATORIE DEL SNC

Meningitipartegenerale

Riferirsi agli appunti di malattie infettive (parte generale e diagnostica clinica)

Liquor,diagnosidimeningite,altrparametri

Per la diagnostica liquorale delle malattie infettive del SNC si ritiene utile la lettura delle fotocopie sul liquor della dott.sa Sarchelli.

Terapia

Una volta identificato il microrganismo infettante in coltura il trattamento antibiotico può essere attuato in maniera ottimale in base ai risultati dell'antibiogramma.

Per le meningiti da **meningococco** la penicillina G resta il farmaco di prima scelta (come alternativa cloramfenicolo e cefalosporine di 3° generazione).

La stessa terapia era praticata per la **meningite pneumococcica** (penicillina G o ampicillina) ma lo sviluppo di ceppi con resistenza intermedia o elevata (se la MIC > 2 microgrammi/ml) in alcune aree come la Spagna ha reso necessario l'impiego di vancomicina + cefalosporina di 3° generazione

Nella meningite da **Haemophilus** si dà ampicillina o, in presenza di ceppi produttori di betalattamasi, una cefalosporina di 3° generazione (o in alternativa un fluorochinolone come l'ofloxacina).

La meningite da **Listeria** è sensibile all'ampicillina e al cotrimossazolo.

Le meningiti da **aerobi G-** sono oggi trattate efficacemente con le cefalosporine di 3° generazione: nei pochi casi che non rispondono si danno fluorochinoloni o, in ultima istanza, aminoglicosidi per via intratecale.

Il trattamento empirico si basa ovviamente in primo luogo sull'età del paziente che condiziona la probabilità dei vari microrganismi in causa: nei bambini con meno di un mese di vita è bene evitare di somministrare il ceftriaxone, poiché esso si lega considerevolmente all'albumina, spiazzando la bilirubina, con pericolo di ittero nucleare.

Si usa quindi procedere in questo modo:

- 4 settimane - 3 mesi: cefalosporina di terza generazione
- da 3 mesi a 12 anni: ampicillina e cloramfenicolo
- oltre 12 anni: cefalosporine di terza generazione

La durata della terapia va dai sette giorni per la *Neisseria* ed *Haemophilus* ai 14 dello *S. pneumoniae*, alle 3 settimane dei bacilli G-; tuttavia ci si basa largamente sull'esperienza.

Oltre che dalla sensibilità dell'agente causale, la scelta dell'antibiotico è condizionata da problemi di ordine farmacocinetico (capacità di attraversare la barriera ematoliquorale); le dosi di antibiotici non devono diminuire fino alla fine del ciclo (14-48 gg), poiché la diminuzione dell'infiammazione ripristina la normale permeabilità della BBB.

Un rapido effetto battericida può causare il rilascio nel liquor di componenti batterici ad azione pro infiammatoria, motivo per cui si ritengono utili i corticosteroidi somministrati insieme all'antibiotico (già usati con profitto nella meningite da *Haemophilus*).

Terapia di supporto

Pazienti con segni di PIC possono beneficiare di un sollevamento della testa dal letto, dell'iperventilazione (fino a una PaCO₂ di 27-30 mmHg) dell'ossigenoterapia (per prevenire l'encefalopatia ipossica) e della somministrazione di farmaci iperosmolari (mannitolo).

Eventualmente possono rendersi utili il posizionamento di un catetere vescicale (in pazienti con globo vescicale che va ricercato all'E.O.) e di un sondino nasogastrico.

L'utilizzo di una terapia steroidea nelle fasi iniziali dell'infiammazione è stato proposto recentemente in tre studi ma per ora non si hanno chiare indicazioni. Il problema è la diminuzione della permeabilità della BBB che provoca naturalmente una diminuzione dell'ingresso intratecale di antibiotici

Meningite virale

È una meningite sierosa con glicorrachia normale.

Può essere causata da:

- enterovirus (poliovirus, Coxsackiae, Echovirus)
- virus della parotite
- HSV
- HIV

La terapia è soltanto di supporto (ossigenoterapia).

È importante il controllo delle funzioni vitali e di eventuali disturbi metabolici e la valutazione di un eventuale interessamento encefalico.

20.2M MENINGITI IN RAPPORTO ALLA LORO EZIOLOGIA

Ospite immunocompetente

Haemophilus

Interessa quasi solo la prima infanzia o gli ospiti immunocompromessi o traumatizzati. Poco letale ma deficit a lungo termine. Contagio interumano per via aeree; spesso si localizza anche all'orecchio medio.

Resiste alla betalattamasi. Tutti i nati dopo il 1991 sono vaccinati

Neisseria Meningitidis

Forma frequente nelle comunità affollate, età adulta (scuole, caserme, dormitori).

Raramente seguita da sequele, ma mortalità alta (15%). Contagio interumano, a seguito del quale si ha meningite asettica oppure meningite con setticemia, oppure stato di portatore asintomatico nel nasofaringe.

La meningite isolata è rara, e spesso si riscontrano i sintomi di una importante sintomatologia setticemica con shock e CID.

Caratteristiche le ecchimosi e le petecchie, che possono comparire in tempo molto breve (minuti) dalle quali si isola il batterio.

In casi iperacuti non si manifestano nemmeno i sintomi di meningite e il paziente muore per shock settico.

Streptococco pneumonie

Forma frequente nell'età adulta, 20% di tutte le meningiti batteriche, in genere in soggetti debilitati. Non si differenzia dalle altre meningiti, ma spesso si trova in anamnesi una recente infezione da streptococco, specie polmonare.

Esistono ceppi che stanno diventando resistenti alle penicilline.

TBC

Più frequente negli immunodepressi o nei bambini, l'interessamento meningitico della TBC ha un esordio subacuto con sintomi aspecifici nel bambino (febbre, sonnolenza, arresto di crescita, irritabilità) e nell'adulto (cefalea e astenia). In seguito compaiono i sintomi meningei. Importante l'ipertensione endocranica, specie nel bambino.

Poiché l'infezione produce un intenso essudato che tende a comprimere le radici nervose e ad ostacolare il deflusso del liquor (reticolo di Maya) si hanno anche **sintomi neurologici focali, segni di interessamento dei nervi cranici.**

Il liquor è estremamente iperproteico, e può addirittura coagulare in provetta (fibrinogeno). A differenza delle forme virali (iperproteiche e con pleiocitosi monocitica) la glicorrachia è normale.

Conferma diagnostica sia con intradermoreazione che con ricerca di ADA nel liquor, ma decisiva solo con esame colturale.

Se non trattata (con terapia antitubercolare e cortisone) è letale nel 100% dei casi.

Ospite immunocompromesso

Una lista di patogeni "atipici" possono aversi nelle diverse condizioni di immunosoppressione:

| | |
|---------|--|
| Neonato | <ul style="list-style-type: none">• Escherichia coli• Listeria• Streptococco gruppo D• Stafilococco aureo• Pseudomonas |
|---------|--|

| | |
|----------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Candida |
| Anziano | <ul style="list-style-type: none"> • Streptococco pneumonie in maniera estremamente aggressiva |
| Immunodeficienza Congenita | <ul style="list-style-type: none"> • Tutte le forme da cocchi capsulati (meningococco nei deficit del complemento) • Listeria (deficit dell'immunità cellulomediata) • Forme batteriche (deficit di anticorpi e opsonizzazione) |
| Paziente AIDS | <ul style="list-style-type: none"> • Forme fungine (criptococco) • Treponema • Histoplasma |

20.3 ENCEFALITI

Processo infiammatorio del parenchima cerebrale sostenuto da una causa infettiva. Sono primarie se il patogeno è presente nel cervello, secondarie se innescate con meccanismo immunitario.

Le classificazioni sono quella eziologica (virale, batterica, parassitaria, micotica), decorso (acuta, subacuta, cronica). Si distinguono poi in base alla localizzazione e al quadro neuropatologico.

| LOCALIZZAZIONE | QUADRO PATOLOGICO |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Polioencefalite: solo sostanza grigia • Leucoencefalite: solo sostanza bianca • Panencefalite: tutto il cervello | <ul style="list-style-type: none"> • Demielinizzanti • Emorragiche • Purulente • Necrosanti • Granulomatose • spongiformi |

Praticamente tutti i tipi di patogeni possono dare una encefalite, ma la maggior parte sono di origine virale, in risposta alla quale si verifica una risposta immunitaria cellulomediata con attivazione dei T da parte delle cellule della glia che funzionano da APC.

Neuropatologia

Nelle forme primarie, l'invasione del SNC può avvenire per:

- Contiguità: molto rara la diffusione da parte di un processo infettivo vicino come una otite. Invece è molto frequente la diffusione lungo le vie nervose (rabbia) od ematiche (polio, morbillo), dopo una replicazione nei tessuti di origine.
- Via ematica: i virus entrano in circolo dopo l'invasione, senza fermarsi in altri tessuti, e provocano una iniziale viremia. A questo fa seguito la localizzazione nel SRE e da qui ai bersagli finale
- Via neurale: direttamente da parte dei prolungamenti del SNC in senso centripeto (herpes)

Le forme secondarie invece sono dovute alla reazione autoimmune da cross-reattività, e coinvolgono in genere la **sostanza bianca**

Istologicamente nel cervello si possono avere vari di questi aspetti:

- Infiltrazione cellulare di monociti e PMN
- Iperplasia e proliferazione della glia
- Degenerazioni ed inclusi nel pirenoforo dei neuroni
- Necrosi
- Sofferenza della sostanza bianca con demielinizzazione

Clinica

Molto varia a seconda dell'agente implicato, ma con dei punti fissi che possono essere distinti in 3 gruppi, quasi sempre presenti.

Sintomi generali

- Febbre: più o meno elevata ma sempre presente
- Astenia e dolori muscolari diffusi

- Malessere generale
- Laboratorio:
 - VES elevata
 - Leucocitosi

Sintomi neurologici

Sono distinguibili in sofferenza cerebrale diffusa o localizzata

| SOFFERENZA DIFFUSA | SOFFERENZA LOCALIZZATA |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Alterazioni della coscienza (coma e confusione mentale) • Crisi epilettiche generalizzate • Sindrome da ipertensione endocranica • Sindrome meningea (quasi sempre interessate le meningi in corso di encefalite) | <p>Sono frequenti ma non obbligatoriamente presenti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crisi epilettiche parziali (sintomo irritativo) • Deficit neurologici focali • Deficit psichici e cognitivi specifici |

Sintomi di sofferenza di altri organi

Questi sono in rapporto al patogeno, ad esempio nell'encefalite da rosolia ci sarà il rash caratteristico, in quella herpetica le vescicole e così via.

Nelle forme croniche invece il quadro clinico non ha i segni sistemici della malattia acuta, ma presenta i segni di interessamento neurologico.

Diagnosi

Il sospetto si pone dinanzi ad una quadro di:

- Febbre elevata
- Alterazioni focali o diffuse di tipo irritativo o deficitario (soprattutto crisi epilettiche generalizzate)
- Compromissione dello stato di coscienza

Dopo il sospetto, che è evidente se esistono in anamnesi malattie virali, viaggi o punture di insetti, l'inquadramento diagnostico è complesso.

Gli esami di laboratorio che possono aiutare sono:

- **EEG**: molto difficile che sia una encefalite se l'EEG è normale. L'EEG è alterato anche quando la clinica è scarsa, e oltre alla attività lente aspecifiche esistono dei reperti patognomonic:
 - Encefalite herpetica: attività di onde lente puntute in regione temporale
 - PESS: raffiche parossistiche di onde delta difasiche ad andamento periodico
- **Liquor**: essenziale (rischioso se c'è ipertensione endocranica). Solo il 3-5% delle encefaliti ha un liquor normale. Dal liquor si ricavano informazioni su:
 - Pressione: aumentata
 - Pleiocitosi moderata linfocitaria, fra 10-20 mila /mm³
 - Isolamento eziologico, attraverso:
 - Coltura
 - Identificazione antigeni specifici
 - Dimostrazione di RNA o DNA virale
 - Sieroconversione IgM
 - Elettroforesi per ab specifici
- **Sonde a DNA**
- **PCR**

Le neuroimmagini sono usate più che altro con il significato di escludere altre patologie, anche se in almeno due casi (accesso ed encefaliti necrosanti, fra cui quella herpetica) hanno un ruolo diretto.

Dunque EEG, esame del liquor e neuroimmagini

Diagnosi differenziale

- **Meningiti:** segni strumentali (liquor e EEG) e predominanza dei sintomi parenchimali (alterazioni della coscienza, segni focali) rispetto a quelli meningei
- **Malattie cerebrovascolari:** molto rari i dubbi, si dirimono con le neuroimmagini
- **Tumori:** neuroimmagini
- **Encefalopatie non infettive:** assenza dei sintomi sistemici (febbre in primo luogo). Diagnosi differenziale difficile

Terapia

Le misure specifiche sono raramente applicabili: la maggior parte delle encefaliti sono virali e solo per quelle erpetiche esistono farmaci specifici (acyclovir).

Le misure generali sono:

- Copertura con farmaci antiepilettici (specie barbiturici) → importante soprattutto ridurre il rischio di crisi convulsive generalizzate stile “grande male”
- Terapia dell’edema cerebrale (protratta con diuretici tiazidici, o con steroidi, o in emergenza con mannitolo al 20%)
- Prevenzione dell’insufficienza respiratoria nel paziente in coma

Forme specifiche

Encefalite Erpetica

Dopo la penetrazione congiuntivale, per la mucosa orale o genitale, il virus provoca una infezione del corpo dei neuroni sensitivi spinali (ganglio di Gasser HV1, gangli sacrali HV2) cui giunge tramite le vie nervose.

L’infezione primaria sono le classiche vescicole, e poi il virus è latente nei gangli. L’encefalite è in genere rara alla prima infezione, più frequentemente si tratta di una riattivazione. Probabilmente i ceppi che danno encefalite non sono gli stessi comuni dell’herpes vescicolare, ma hanno una maggiore virulenza.

Dal punto di vista neuropatologico si ha una **encefalite acuta necrosante**, con encefalo edematoso, aree di necrosi emorragica e zone di vera e propria colliquazione. Le lesioni sono bilaterali ma soprattutto in sede temporale (dove si trovano anche le caratteristiche alterazioni EEG).

Si hanno anche delle caratteristiche inclusioni neuronali (**corpi di Cowdry di tipo A**), eosinofile, che si trovano anche nelle cellule della glia.

Clinicamente si ha un esordio insidioso in 4-10 giorni durante i quali predominano i sintomi sistemici, ma si può avere anche una forma ad esordio rapidissimo.

La seconda fase è dominata da alterazioni psichiche con disturbi del comportamento e della personalità (sindrome temporale e frontale), allucinazioni e disturbi della memoria.

I deficit focali (emiparesi e afasia in testa) compaiono alla fine nel 90% dei casi.

Il decorso è molto rapido, gravato dalla comparsa, frequente, di un **edema** imponente ed erniazioni cerebrali anche precoci.

Accanto al decorso classico esistono forme più lievi e sfumate.

Si diagnostica difficilmente dal punto di vista clinico, mentre invece sono più specifiche:

- **Neuroimmagini:** aree di necrosi diffuse, soprattutto temporali
- **EEG:** attività di onde lente, puntute, in regione temporale
- **Tecniche di isolamento virale:** unica certa è la biopsia con dimostrazione degli inclusi neuronali. Sono utili però anche la PCR e la ricerca di DNA virale sul liquor

Oggi, anche in assenza di una diagnosi di certezza di natura bioptica, si fa comunque la terapia, che permette di ridurre la letalità dal 90% delle forme non trattate all’attuale 30% (possono comunque residuare sequele soprattutto a livello temporale di natura epilettica).

Le recidive sono assai gravi ma piuttosto rare (5%)

Il trattamento con l’acyclovir può essere:

- Endovena: 10 mg/Kg in un'ora 3 volte al giorno per 10-14 giorni
- Orale (meno efficace)

In casi di resistenza si può usare la *vidarabina* (anche associazione) 15 mg/kg/die in infusione continua 12 ore.

L'utilizzo di cortisone per l'edema è gravata dalla riduzione dell'efficacia della terapia antivirale, ma può essere un presidio salvavita.

Rabbia

È una malattia infettiva acuta sostenuta dal **Rhabdovirus** che colpisce gli animali a sangue caldo e accidentalmente l'uomo causando una encefalite di regola mortale.

Il Rhabdovirus è un virus ad **RNA**.

Si riconoscono 2 tipi di rabbia:

- **Rabbia urbana** legata ad animali domestici in particolare i **cani** (ma anche gatti, bovini, equini)
- **Rabbia silvestre** legata ad animali selvatici in particolare la **volpe** (in Europa) ma anche lupi, sciacalli, ratti, scoiattoli, cervi e pipistrelli (in USA)

Il virus viene trasmesso dalla saliva degli animali tramite morsicatura o graffiamento o lambimento di zone cutanee lese.

Nel cane la saliva infetta da 3 giorni prima delle manifestazioni cliniche quindi nel dubbio è importante tenere l'animale in osservazione.

La malattia si osserva nel 50% dei casi esposti e dipende la quantità di virus inoculato, innervazione della zona di introduzione (massimo contagio in capo, collo e polpastrelli) e dal fatto che la cute sia esposta o ricoperta da indumenti.

Il virus si replica a livello dei fusi muscolari che si trovano nella **giunzione neuromuscolare**, quindi diffonde in via retrograda alle radici dorsali del midollo e quindi va ad interessare i neuroni midollari sensitivi, infine ha diffonde per via transinaptica ascendente al **SNC**.

Nel SNC avviene la seconda replicazione del virus all'interno dei neuroni (**non interessa le cellule della glia**) e quindi il virus diffonde in modo centrifugo lungo i nervi autonomici fino a raggiungere altri tessuti tra cui le ghiandole salivari per cui viene eliminato con la saliva.

Il meccanismo di azione del virus è oscuro.

Il cervello appare friabile, edematoso e congesto.

La necrosi neuronale è minima, mentre si ha interferenza con la neurotrasmissione.

Sono presenti caratteristiche inclusioni citoplasmatiche nelle cellule piramidali, ganglionari e nelle cellule cerebellari del Purkinje dette **corpi di Negri** che appaiono come formazioni rotonde o ovalare di 1-15 mm acidofile in sede paranucleare.

Si può avere interferenza con la neurotrasmissione.

I corpi di negri possono essere presenti anche a livello miocardico dove è presente miocardite.

Clinica

Nell'uomo il periodo di incubazione è di **2-3 settimane**.

Il **periodo prodromico** è caratterizzato da febbre, anorresia, cefalea, nausea, faringodinia, parestesie nella regione della morsicatura, cambio di personalità.

→ Nella **forma furiosa** si verifica **ipereccitazione psichica e motoria** per irritazione ed ipereccitabilità del SNC.

Le manifestazioni cliniche sono rappresentate da iperestesia cutanea, fotofobia, idrofobia, intolleranza ai rumori, insonnia, agitazione, allucinazioni sensoriali olfattive e gustative, senso di paura.

Si ha inoltre aumento del tono muscolare con **spasmi muscolari** che si differenziano da quelli del tetano perché mentre questi si inscrivono in uno stato di contrazione generalizzata quelle della rabbia terminano con uno stato di **rilasciamento muscolare**.

Si ha febbre irregolare, tachicardia, aritmie cardiache, stipsi, ritenzione urinaria, **sialorrea** con bava alla bocca.

Si verificano anche **crisi convulsive generalizzate** con opistotono, spasmi dei muscoli respiratori e aggressività.

La morte interviene in 4-5 giorni preceduta o no da manifestazioni paralitiche.

→ Nella **forma paralitica** manca la fase eccitatoria e si verifica **paralisi ascendente** che inizia dalla regione colpita dalla morsicatura e sale progressivamente fino ai centri bulbari, infine si ha coma e morte.

La prognosi è infausta: solo 4 casi al mondo sopravvissuti.

Diagnosi

Le indagini di laboratorio rivelano leucocitosi neutrofila, EEG alterato e ECG da danno miocardico.

È importante l'osservazione dell'animale morsicatore per 10 giorni.

L'isolamento del virus può essere fatto da saliva, urine, liquor, secrezioni nasali e congiuntivali, viene fatta quindi coltura su cellule diploidi umane in linea continua.

Si può fare anche l'immunofluorescenza diretta su campioni bioptici per l'identificazione di Ag specifici.

All'autopsia si può fare dimostrazione dei corpi di Negri nell'Ippocampo e nel cervelletto.

Terapia

È importante lavare e disinfettare bene la ferita ciò riduce il rischio del 90%.

In caso di zone a basso rischio si fa l'osservazione dell'animale per 10 giorni, in caso di comparsa di sintomatologia sospetta viene fatta la profilassi.

In zone a basso rischio o se non è stato ritrovato l'animale morsicatore si fa **immunoprofilassi passiva** con Ig umane 20 UI/Kg (siero antirabbico) intorno alla ferita e lontano dall'inoculo del vaccino (se sono disponibili solo Ig eterologhe la dose è doppia).

Viene quindi inoculato il **vaccino** nel deltoide costituito da ceppi virali coltivati su cellule diploidi umane **inattivati** (HDCV).

La terapia inoltre comprende ricovero in reparto intensivo, sedativi, respirazione assistita, curarizzazione ed alimentazione parenterale.

Viene inoltre fatta la profilassi tramite **vaccinazione di animali domestici e selvatici** e delle categorie a rischio: veterinari, laboratoristi, cacciatori, esposti a morsicature in zone a rischio.

Panencefalite sclerosante subacuta (PESS)

Forma mortale di encefalite subacuta che si verifica in 5-9 casi su un milione di infezioni da morbillo, a distanza di molti anni, per un meccanismo non ben chiaro.

Ci sono osservazioni epidemiologiche di dubbio significato. Nella quasi totalità dei casi esordisce entro i 16 anni, circa 7 anni dopo l'infezione del virus.

Si ritiene che il virus si localizzi nell'encefalo già al momento della prima infezione, e che il virus rimanga latente per motivi dipendenti sia da una risposta scarsa dell'ospite che da una virulenza inusuale del virus (infatti i ceppi riscontrati sono atipici).

Ultimamente sembra che la peculiarità virale riguardi una alterazione di assemblaggio della proteina M, che renderebbe il patogeno in grado di instaurare una infezione latente nel SNC, per riduzione delle proteine virali espresse sulla cellula e di conseguenza una riduzione dell'efficacia della risposta cellulare.

In ogni caso si ha una perdita di neuroni e una demielinizzazione, accompagnate da infiltrato infiammatorio e glio reattiva. I corpi inclusi sono caratteristici, sia intranucleari che citoplasmatici, in tutte le cellule dell'encefalo.

Dal punto di vista clinico la malattia esordisce in maniera insidiosa, con i primi sintomi caratterizzati da alterazioni del comportamento, calo del rendimento scolastico, e altre cose subdole. Successivamente si può osservare alterazioni dell'equilibrio, disturbi cognitivi, e talora crisi epilettiche.

I sintomi specifici arrivano solo dopo, con **mioclonie sincrone alle scariche EEG**, spesso ripetitive, scatenate da stimoli sensoriali.

La malattia progredisce (in poche settimane o in 1-2 anni) verso uno stadio vegetativo. Nel 4% dei paziente sono state descritte remissioni.

Caratteristico il quadro EEG con onde delta periodiche (a raffica) difasiche su una attività di fondo ad alto voltaggio.

Nel liquor sono presenti IgG specifiche a dosaggio elevato.

Nessuna terapia efficace

Leucoencefalita multifocale progressiva

Sindrome rara e letale. Provocata un virus opportunisto (il JC) e legata praticamente solo all'AIDS e pochi altri quadri di grave depressione del sistema immunitario.

Il virus è latente in molti soggetti a livello renale, e sembra che in alcuni casi abbia già una latenza nell'encefalo, nel quale provoca in ogni caso patologia dopo la riattivazione.

La malattia è provocata dalla presenza, su tutto l'encefalo, di focolai di demielinizzazione che si accrescono e si fondono insieme. L'esordio è insidioso e si hanno segni confusionali e deficit neurologici focali.

La diagnosi si fonda principalmente sulla TC e ancor più sulla RM.

IL decorso è progressivo e l'exitus si raggiunge entro 4-6 mesi.

Ascesso

Processo suppurativo focale del parenchima cerebrale, piuttosto raro e più frequente nei maschi. E' 99 volte su 100 batterico, e la causa principale di suppurazione nel parenchima cerebrale è la presenza di un tessuto danneggiato sul quale attecchiscono batteri (nel tessuto sano sembra impossibile la formazione di ascessi).

Per cui la prima causa di ascessi sono i fenomeni tromboembolici settici.

Tuttavia è possibile anche la diffusione da focolai vicini.

Eziologicamente si hanno:

- Otiti medie e mastoiditi
- Sinusiti fronto-cerebellari
- Sinusite sfenoidale
- Sepsi dentale
- Traumi cranici penetranti o infezioni chirurgiche
- Cardiopatie congenite
- Ascessi polmonari, empiema, bronchiectasie
- Endocardite batterica

Comunque sia, il quadro clinico di un ascesso è variabile, e la triade classica si presenta solo nella metà dei casi:

- Cefalea
- Febbre
- Deficit neurologico focale

Spesso si possono avere segni focali di natura epilettica, o ipertensione endocranica, o addirittura segni di meningismo. Nei bambini il quadro clinico è particolarmente fuorviante con segni che possono indirizzare a tumore o patologia congenita.

E' fondamentale comunque, e dirimente, la TC; questa andrà estesa anche ai seni paranasali e alla mastoide. L'ascesso è un'area ipodensa, circondata da edema, che non assume il contrasto (o meno del parenchima circostante). Solo in seguito si forma la membrana piogena e si ha la caratteristica immagine ad anello.

Nessuno di questi quadri è comunque patognomonico.

Non sempre l'asportazione chirurgica è la cosa migliore, e quindi a volte si usa fare semplicemente una attesa sotto copertura antibiotica o l'asportazione del pus (che ha anche valore diagnostico).

Poliomielite

Epidemiologia

È una infezione acuta generalmente asintomatica o con lieve sintomatologia aspecifica, solo raramente a sintomatologia neurologica. E' provocata da enterovirus del tipo polio, che hanno un particolare tropismo per i motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale, e dovuta alla distruzione di questi.

I poliovirus comprendono 3 sierotipi:

- **Tipo 1** associato ad epidemie
- **Tipo 2** endemico
- **Tipo 3** associato raramente ad epidemie
-

Determinano una immunità permanente ma tipo specifica (non c'è cioè cross-reazione).

Nei paesi in via di sviluppo le infezioni si hanno soprattutto nella prima infanzia, nelle età successive i soggetti sono immunizzati e la malattia è endemico-sporadica.

Nei paesi ad alto livello socio-economico invece si ha uno scarso contatto nell'infanzia di conseguenza si verificavano episodi epidemici a tutte le età. Oggi con la vaccinazione i casi locali sono inesistenti, ma si può avere polio di importazione, sequele neurologiche negli adulti ammalatisi da bambini, e casi di paralisi post-vaccinica.

Il serbatoio dell'infezione è l'uomo. La trasmissione avviene tramite contatto interumano e mediato da feci, acque infette, alimenti.

Neuropatologia

La trasmissione avviene sia per via inalatoria che orale; i virus si replicano a livello della mucosa respiratoria e intestinale, soprattutto a livello linfatico (placche del Pejer, linfonodi mesenterici, tonsille e linfonodi latero-cervicali). Il contagio è possibile per via del fatto che l'eliminazione del virus avviene tramite le feci (per molte settimane o mesi) e le secrezioni faringee (per 1 settimana).

Dopo 1 settimana dall'ingresso si verifica la **viremia** che determina l'inizio della sintomatologia clinica e la localizzazione nei vari organi bersaglio compreso il SNC. Sembra che la localizzazione al SNC avvenga in una sola stazione, e da qui il virus si propaghi lungo i neurassi con un meccanismo di trasporto assonale rapido.

Il virus infetta diversi neuroni, ma in particolar modo i motoneuroni grandi, quindi a livello dei rigonfiamenti laterali e cervicali del midollo spinale. Altri neuroni infettati non subiscono danni, o comunque in maniera transitoria.

Anatomia patologica

A livello del SNC sono presenti fenomeni regressivi cellulari (degenerazione della sostanza di Nissl) e fenomeni infiammatori secondari (infiltrato perineuronale e neuronofagia)

I muscoli sono colpiti da paralisi flaccida.

Clinica

Il periodo di incubazione è di 5-40 giorni (in media 17 giorni).

Si hanno poi tre possibilità di evoluzione:

- **Completamente asintomatica** → 90-95%
- **Polio abortiva (malattia minore)** → 4-8%
- **Polio conclamata** → 1-2%

Il periodo prodromico dura 1-3 giorni ed è caratterizzato da febbre, astenia, faringite, irregolarità dell'alvo, nausea e vomito.

Nelle forme che non evolvono ulteriormente si verifica guarigione, nelle forme che invece evolvono si ha una apparente guarigione cui segue un periodo di invasione distinto in:

→ **fase pre-paralitica (polio abortiva)**: con febbre, intensa cefalea, , disturbi neurovegetativi con sudorazione, seguiti da sintomi meningei (rigidità nucale, vomito, eccetera). Nella metà dei casi la malattia si arresta qui, altrimenti progredisce alla forma paralitica.

→ fase paralitica

Questa fase è o l'evoluzione della precedente o, soprattutto negli adulti, una forma ab inizio. In genere il deficit di forza segue di 2-5 giorni l'esordio della forma meningea.

A seconda del quadro clinico, in relazione alla sede di espressione massima del processo, si hanno vari tipi di polio paralitica.

1. forme spinali, con interessamento delle corna anteriori del midollo dove si ha infezione del 2° motoneurone che determina paralisi flaccida improvvisa che si estende asimmetricamente, interessando di più i muscoli prossimali e gli arti superiori. In genere il tronco è risparmiato.

La paralisi è di tipo spinale, con flaccidità e assenza dei riflessi profondi e in seguito segni di sofferenza muscolare (fascicolazioni prima, atrofia poi). I deficit si instaurano nei primi 3-5 giorni, poi non progrediscono più.

Parestesie e dolori sono comuni in fase acuta, così come i deficit vegetativi e della motilità intestinale (fino all'ileo paralitico).

Una forma particolarmente grave è la forma paralitica ascendente che dagli arti inferiori progredisce al tronco, arti superiori e al bulbo con paralisi respiratoria.

2. forma bulbo-pontina con paralisi mono o bilaterale dei nervi cranici, con disturbi della deglutizione e insufficienza respiratoria per interessamento dei centri del respiro e cardiocircolatorio. I nervi più interessati sono il IX e il X, con disfagia e disfonia, meno consueto l'interessamento del facciale. I nuclei reticolari danneggiati possono alterare il respiro fino alla paralisi respiratoria, idem per le funzioni cardiovascolari. Questi deficit, che possono dipendere anche dalla paralisi periferica dei muscoli respiratori, sono la principale causa di morte per polio.

3. forma cerebellare con atassia e incoordinazione motoria

4. forma mesencefalica con oculoplegia e sonnolenza

5. forma encefalica con paralisi spastica, convulsioni, iperpiressia e coma

Queste ultime forme sono rare.

Diagnosi

Si basa sull'isolamento del virus da feci o secrezioni faringee o indagini sierologiche (sieroconversione e FC).

Clinicamente è indicativa l'insorgenza acuta di una paralisi flaccida associata ad una meningite asettica, specie se in ambienti a rischio (immigrati, campi profughi...).

Altra condizione da sospettare è la possibilità di un soggetto vaccinato di recente (7-21 giorni), o di un soggetto non vaccinato venuto in contatto con soggetti vaccinati da poco (20-29 giorni).

La polio postvaccinale può verificarsi soprattutto in soggetti immunodepressi.

Diagnosi differenziale con GB. In quest'ultima, a differenza della polio, si ha:

- Deficit simmetrico di forza
- Febbre precedente, non concomitante, alla paralisi
- Dissociazione albumino-citologica (nella GB c'è pleiocitosi 25-500 cellule/mm³)

Terapia e prevenzione

La terapia è sintomatica, è importante in seguito la riabilitazione, che va iniziata il più presto possibile con semplici movimentazioni passive.

Durante la fase prodromica azioni chirurgiche anche banali (tonsillectomia, iniezioni addirittura) possono provocare la manifestazione della malattia in quei particolari distretti e vanno evitati nella fase prodromica.

La vaccinazione è obbligatoria e si basa sulla combinazione del vaccino Salk attenuato e Sabin inattivato (antipolio-trivalente: 1° Salk 2° Sabin).

Vengono fatte 3 somministrazioni al 3°, 5° e 12° mese + richiamo al 3° anno.

Il vaccino Sabin ev stimola la formazione di Ab circolanti che bloccano la viremia e quindi la localizzazione nel SNC, mentre il vaccino Salk determina la formazione di IgA della mucosa intestinale che riducono l'adesione dei ceppi selvaggi (inoltre i ceppi vaccinali vengono eliminati con le feci e si sostituiscono nell'ambiente ai ceppi selvaggi operando una vaccinazione di gregge).

Sindrome post-polio

Molti anni dopo un episodio di polio paralitica può comparire una sintomatologia caratterizzata da:

- Ipostenia
- Facile affaticabilità
- Dolori muscolari e scheletrici

Se si associa anche atrofia muscolare, si parla di atrofia muscolare progressiva post-poliomielite (PPMA), con decorso molto lento e insidioso che si manifesta in media 30-40 anni dopo un episodio stabilizzato di polio paralitica.

Oltre al peggioramento del deficit nei muscoli già colpiti, si osservano nuovi deficit in altri muscoli. Non si sa esattamente la patogenesi, che non sembra legata alla latenza del virus, bensì ad un invecchiamento dei neuroni motori già danneggiati dalla pregressa infezione. Inoltre dopo la polio si hanno fenomeni di rinnervazione collaterale e quindi ogni neurone finisce per innervare più fibre di prima, andando incontro ad esaurimento funzionale.

A differenza della SLA, non si hanno segni di sofferenza del primo motoneurone (corticale).

20.4M IELTTE MIELOPATIE

Processi infiammatori a carico del midollo spinale, di natura infiammatoria (mieliti) o altro (mielopatie). Anche qui esistono le poliomieliti (solo sostanza grigia), le leucomieliti (solo sostanza bianca) e le panmieliti (tutto il midollo). La polio virale è la poliomielite per eccellenza, ma ce ne sono altre (come spesso accade, una malattia ha assunto il nome della classe a cui appartiene).

In rapporto all'estensione possono essere:

- A focolaio
- Trasverse (1-3 neuromeri in verticale, quasi tutto il midollo in orizzontale)
- Diffuse (interessano omogeneamente tutto o quasi il midollo)
- Disseminate (a focolai multipli)

Eziologia

- **Infezione virale:** sono per lo più da virus polio (le tipiche poliomieliti) ma anche dagli altri enterovirus, dagli herpes.
- **Infezioni batteriche, fungine, parassitarie:** più rare, soprattutto TBC e Lyme. Molto difficilmente, a differenza delle infezioni dell'encefalo, si ha la formazione di ascessi.
- **Meccanismi immunitari:** per cause post-infettive o vaccinali, si possono avere cross-reattività che formano delle reazioni secondarie.
- **Mielopatie di natura:**
 - Metabolica, tossica, carenziale
 - Compressiva
 - Vascolare
 - Da radiazioni

Clinica

A seconda del distretto colpito del midollo si avranno sintomi diversi, comunque quasi sempre deficitari per il carattere in genere distruttivo.

Le corna anteriori danno sintomatologia di paralisi di tipo periferico (classica la polio), le leucomieliti danno un quadro simile a quello delle sindromi midollari corrispondenti alla topografia della lesione.

La mielite trasversa e necrosante provoca una sintomatologia identica alla lesione traumatica del midollo spinale.

Nei processi localizzati multifocali, come la sclerosi multipla, il quadro è molto variabile.

La diagnosi delle mieliti è possibile a volte solo per esclusione, escludendo le altre cause di lesione spinale, soprattutto quelle compressive.

20.5 NEUROSIFILIDE

La sifilide interessa il SNC all'ultimo dei suoi tre stadi clinici, che sono:

- **Sifilide primaria:** ulcera indolente (sifiloma) nel luogo di ingresso a regressione spontanea
- **Sifilide secondaria:** sindrome simil-influenzale con linfadenopatia generalizzata e macchie cutanee diffuse (roseola) a regressione spontanea
- **Sifilide terziaria:** interessamento neurologico in 5-30 anni dal contagio, e manifestazioni granulomatose (gomme luetiche) in tutto il sottocute e negli organi interni. Solo nel 30% dei pazienti non trattati

L'alterazione del SNC si verifica fin dalla prima fase, ma diventa sintomatica solo alla fine. Quindi se in fase precoce (entro i primi 2 anni da contagio) non c'è interessamento liquorale (pleiocitosi e aumento delle proteine totali) la neurosifilide si sviluppa molto raramente.

L'interessamento del SNC può avvenire secondo diverse modalità e quadri clinici, ma si deve tenere presente che le forme atipiche sono la regola, e le varie forme tipiche non si presentano quasi mai isolate.

Descriviamo comunque i vari quadri clinici

Clinica delle forme precoci

Queste forme sono l'espressione dell'interessamento del SNC prima della terza fase, o neurosifilide conclamata.

Meningite precoce

Fasi precoci (6-12 mesi dall'infezione), in genere asintomatica, con alterazioni liquorali (pleiocitosi, proteinorachia aumentata e ipoglicorachia).

Però possono anche aversi interessamenti dei nervi cranici (VII, VIII, VI, II) con sequele a distanza di tipo deficitario, o addirittura occlusione vascolare con necrosi ischemica cerebrale e spinale.

Neurosifilide asintomatica

Alterazioni del liquor in assenza di altri segni, in fase precoce della malattia. La presenza di queste alterazioni è predittiva di uno sviluppo, in seguito, di forme più gravi. Si ricerca quindi sempre la pleiocitosi, la proteinorachia e gli antigeni del treponema nel liquor in tutti i soggetti con sifilide in fase iniziale.

Meningite sifilitica acuta

Circa 2 anni dopo il contagio, nello stesso periodo del rash cutaneo.

Si caratterizza con una sintomatologia meningea tipica associata a deficit dei nervi cranici (VIII, VII, II). Dal punto di vista istologico la dura madre è sempre risparmiata, mentre la pia e l'aracnoide sono congeste, soprattutto alla base del cranio.

La sintomatologia meningea e la paresi dei nervi cranici tendono a regredire rapidamente sotto terapia antibiotica, senza sequele neurologiche che altrimenti, nei non trattati, sono piuttosto comuni.

Sifilide meningo-vascolare

Segni di sofferenza focale nell'encefalo o nel midollo, spesso transitorio, circa 5-15 anni dopo il contagio.

L'esordio è improvviso, talora con prodromi aspecifici (cefalea, vertigini, irritabilità, disturbi della memoria). Clinicamente si hanno, in ordine di frequenza:

- Emiparesi
- Afasia
- Crisi epilettiche
- Alterazione ischemica del territorio basilare
- Infarti spinali con grave sindrome da sezione trasversa

Dal punto di vista neuropatologico si ha un processo di infiltrazione meningea e di arterite segmentaria dei vasi di medio e piccolo calibro, particolarmente intensa nel poligono del Willis. La diagnosi è abbastanza facile per la sintomatologia tipica e la positività del liquor ai test sierologici.

Clinica della neurosifilide tardiva (o parenchimatosa)

Le forme qui di seguito trattate sono invece quelle legate alla neurosifilide conclamata.

Gomme luetiche

Le classiche gomme granulomatose (oggi di interesse storico) si possono trovare sulle meningi, sulla superficie di cervello e cervelletto, raramente all'interno del parenchima. In rapporto alla localizzazione della gomma si può avere una sintomatologia focale o da compressione midollare.

Paralisi progressiva

Detta anche demenza paralitica o neurosifilide paretica, è una meningoencefalite diffusa con decadimento mentale e disforia, lentamente progressiva, che senza un trattamento molto precoce giunge alla demenza. Si osserva da 10 a 25 anni dopo l'infezione in casi mal trattati.

Si hanno lesioni di due tipi, da infiltrato perivascolare di cellule linfocitarie (in queste lesioni si ritrova il treponema), da rarefazione neuronale e gliosi reattiva.

Clinicamente si ha un esordio variabile, che può essere:

- Deterioramento mentale (attenzione, giudizio, critica, comportamento) molto subdolo
- Depressione
- Eccitazione ed euforia, alterazioni positive del comportamento
- Sintomi neurologici focali (spesso III nc)
- Sintomi aspecifici (cefalea, tremore, astenia e dimagrimento)

Successivamente si instaura un periodo di stato, anche qui piuttosto vario, caratterizzato da:

- Sindrome demenziale (aspetto prevalente)
- Deliri megalomani, depressivi, allucinatori (mistici ed erotici)
- Segni neurologici focali:
 - Segno di Argyll-Robertson (con dissociazione del riflesso pupillare alla luce e all'accomodazione)
 - Disartria
 - Crisi accessuali generali o focali
 - TIA con emiparesi (30%)

Tabe dorsale

Meningo-radicolite, a prevalente localizzazione lombosacrale, che si manifesta 10-25 anni dopo il contagio, con:

- Alterazione dei riflessi pupillari
- Anestesia e atassia
- Areflessia profonda
- Dolori viscerali

Si evidenzia una atrofia delle radici e i cordoni posteriori dovuta ad un infiltrato infiammatorio delle meningi attorno alle radici. L'infiammazione del nervo radicolare provoca la successiva perdita di neuroni nei cordoni posteriori.

Dal punto di vista clinico si ha:

- **Perdita della sensibilità profonda:** con il progredire della malattia, e soprattutto agli arti inferiori. Si manifesta atassia sia statica che dinamica. La sensibilità superficiale è in genere conservata o poco danneggiata.
- **Areflessia osteotendinea:** tipicamente agli arti inferiori
- **Ipotonia:** globale, associata a lassità legamentosa.

- **Anomalie pupillari:** possono essere l'unico aspetto della malattia. Più frequente è il segno di AR, ma anche altre, in un quadro identico alla paralisi progressiva prima descritta
- **Dolori folgoranti:** caratteristicamente molto brevi, in qualsiasi regione (specie addome e arti inferiori) e sono molto precoci.
- **Atrofia ottica:** infiammazione della pia che circonda il nervo ottico, e degenerazione delle fibre dalla periferia al centro. Quindi si ha la progressiva restrizione del campo visivo.
- **Ritenzione e incontinenza urinaria:** in relazione all'ipotonìa dei detrusori e degli sfinteri. Sono precoci.
- **Turbe trofiche:** artropatie, fratture spontanee e ulcere plantari
- **Atrofia muscolare:** anche rilevante, si manifesta a muscoli isolati specie negli arti inferiori.

Sclerosi combinata luetica

E' una forma in cui si combinano segni di disturbi della sensibilità profonda con modesti segni piramidali (ipereflessia profonda e Babinski). Nel 10% il liquor è normale

Forma connatale

Infezione avviene al 4° mese, specie se la madre è nelle prime fasi della malattia. La diagnosi si fa alla nascita con forme cliniche simili a quelle dell'adulto, che si manifestano dopo il terzo mese di vita.

In particolare aiuta la triade di Hutchinson:

- Cheratite interstiziale
- Deformazioni dentarie
- Sordità

L'esame del liquor è alterato, con positività alle reazioni sierologiche.

Diagnosi

La diagnosi si basa su aspetto clinico delle sindromi, liquor e test sierologici.

→ Dal punto di vista clinico assumono importanza le turbe del carattere e i segni di deterioramento mentale, associate ad alterazioni della sensibilità profonda e/o dei riflessi osteotendinei.

→ Il liquor presenta:

- Pleiocitosi linfocitica variabile (da 10 a 300 /mm³)
- Glicorrachia normale, proteine aumentate (specie Ig)
- Treponema o DNA del treponema nel liquor in fase acuta

→ Test sierologici

- IgG e IgM di tipo reaginico, ossia contro un antigene lipidico del treponema combinato con un antigene umano. Queste reagine provocano fissazione del complemento (Wasserman) e flocculazione con treponemi (VDRL, molto specifico ma poco sensibile)
- Anticorpi specifici svelati con immunofluorescenza o con emoagglutinazione.

Terapia

Penicillina farmaco di prima scelta per tutte le forme:

→ Penicillina G 24 milioni UI /24 ore per 14 gg

→ seconda scelta (allergici) doxicillina 200mg X 2/die per os, in cicli di 10 giorni, o tetracicline

20.6M MALATTIA DI LYME E AIDS

Malattia di Lyme

Si ha interessamento neuronale nella malattia di Lyme, una zoonosi trasmessa dalle zecche e causata dalla *Borrelia burgdorferi*, una spirocheta.

La malattia evolve in tre stadi:

- **Stadio 1:** 3-30 giorni, eritema migrante senza alterazioni neurologiche, regressione spontanea
- **Stadio 2:** qualche settimana dopo. Disturbi cardiaci di conduzione transitori, algie muscolari e articolari, interessamento del SNC (meningiti, neuriti craniali e meningoradicoliti)

Nel secondo stadio la meningite è quasi sempre presente tuttavia modesta, con solo cefalea e rigidità nucale, e poca febbre. Si risolve spontaneamente in 30-60 giorni. Nel liquor c'è pleiocitosi linfocitaria e aumento delle proteine.

Le neuriti craniali sono presenti nel 50% dei casi con paralisi del faciale (più comune); con minor frequenza possono essere interessati tutti i nervi cranici.

La meningoradicolite provoca violenti dolori radicolari, spesso notturni.

- **Stadio 3:** in qualche mese, nel 70% dei pazienti non trattati, con artrite cronica migrante delle grandi articolazioni ed encefalopatia cronica.

L'encefalopatia è caratterizzata da turbe della memoria, del comportamento e del ciclo sonno-veglia, con profonda astenia. Se non si cura compaiono segni piramidali, cerebellari e deterioramento cognitivo con sintomi psichiatrici.

Si possono avere anche encefalomieliti con segni di sofferenza focale e midollare, neuropatie periferiche (prevalentemente sensitive con segni di sofferenza assonale)

La malattia si diagnostica sierologicamente con ELISA e con la PCR. La terapia viene fatta sia con antibiotici ad ampio spettro che con le specifiche tetracicline.

AIDS

Le sindromi neurologiche in corso di AIDS possono essere dovute sia all'azione neurotossica del virus (specie GP120) che alle infezioni secondarie.

Manifestazioni neurologiche primarie

- **Meningoencefalite asettica acuta:** sindrome meningea con associati segni di paralisi periferica del VII, sofferenza piramidale e vie sensitive, con prognosi buona. Fase molto iniziale dovuta alla diffusione nel liquor dell'HIV, prima della sierconversione.
- **Demenza AIDS relata:** sindrome più frequente a patogenesi complessa e non del tutto nota, per l'effetto citotossico del virus sui neuroni. Il virus entra nell'encefalo con i macrofagi. Si configura come una demenza progressiva a decorso lento, accompagnata da alterazione dei movimenti oculari e di inseguimento, atassia statica, riduzione di forza agli arti inferiori, tremore, mioclonie.
- **Mielopatie:** la forma più frequente è la mielopatia vacuolare con lesioni della sostanza bianca che provocano una mielopatia combinata sensitivo-motoria
- **Neuropatie periferiche:** molto frequenti. Forme immunomediate compaiono nelle prime fasi dell'infezione, mentre tardivamente si hanno per lo più forme di natura distruttiva. Possono essere:
 - Sensitiva distale simmetrica
 - Poliradiculopatia infiammatoria demielinizzante cronica
 - Sindrome di GB
 - Poliradiculopatia progressiva della cauda equina
 - Neuriti multiple
- **Miopatie:** si possono avere polimiositi probabilmente di natura autoimmune, e una miopatia da farmaci (AZT).

Manifestazioni neurologiche secondarie

In genere nella fase di AIDS conclamato, per infezioni opportunistiche. Comprendono:

- **Encefalite da CMV:** si associa a retinite da CMV e a radiculopatia lombosacrale
- **Toxoplasmosi cerebrale:** riattivazione dell'infezione persistente, comporta lesioni focali diffuse "ad ascesso" con caratteristico anello che prende molto bene il contrasto, e quindi disturbi di natura focale. E' molto grave ma risponde bene ai farmaci
- **Leucoencefalopatia multifocale progressiva:** da virus JC, già trattata
- **Meningite criptococcica:** meno frequente in AIDS rispetto alle forme di neutropenia, si ha una meningite molto grave con sintomi atipici (febbre, cefalea violenta, grave malessere generale), mortale circa in 1/3 dei casi.
- **Tubercolosi e sifilide:** tendono a complicare il decorso dell'AIDS
- **Tumori:** in genere la possibilità di avere un linfoma cranico aumenta nell'AIDS

CAP 21 TRAUMI NEUROLOGICI

21.1 TRAUMI CRANICI

La massima probabilità di rompersi la testa, nei Paesi industrializzati, ce l'hanno gli scavezzacollo motorizzati fra i 15 e i 30 anni (maschi, naturalmente).

La mortalità complessiva di questi eventi è pari al 5% di tutti i decessi.

Dal punto di vista della patogenesi, i traumi cranici possono essere distinti in **aperti o chiusi** a seconda che vi sia o meno una comunicazione delle cavità liquorali con l'esterno.

I traumi aperti sono contraddistinti da un danno dell'epitelio, del cranio, della dura madre, del parenchima e delle leptomeningi, e sono sempre situazioni molto gravi con importanti sequele in caso di sopravvivenza.

I traumi chiusi provocano danno per la compressione, spostamento o scuotimento della massa encefalica, e si associano a fratture ed emorragie, con un danno complessivo variabile da lievi disturbi transitori al coma incompatibile con la sopravvivenza.

Fisiopatologia del trauma cranico

Meccanica dell'urto

La forza fisica agente nel trauma scarica la sua energia cinetica contro una struttura anelastica e delicata. I meccanismi dinamici con cui si crea il danno sono:

- Spostamento dell'encefalo rispetto al cranio, sia che quest'ultimo, in moto, sbatta da qualche parte, che qualcosa vada a sbattergli contro. Lo spostamento dell'encefalo è parzialmente attutito dalle opposte modificazioni del liquor, e causa un danno diretto da colpo nella direzione in cui l'encefalo si avvicina al cranio, e uno da contraccolpo dal lato opposto.
- Deformazione del cranio: il cranio è anche nell'adulto suscettibile di una certa elasticità, e se si deforma può danneggiare le strutture corticali sottostanti.
- Rotazione dell'encefalo: siccome il collo è una articolazione molto mobile, tutte le forze che agiscono sul cranio finiscono per scaricarsi come vettore rotatorio. Questo fa sì che le porzioni esterne del cranio (quelle lontane dal tronco) subiscano una notevole accelerazione circolare. Quindi si avranno grandi dislocazioni delle cortecce rispetto al corpo calloso, del cervelletto rispetto al ponte, e delle strutture di connessione dell'encefalo al cranio (vasi in primo luogo) e dei fasci nervosi.
- Variazioni della resistenza all'urto di varie porzioni dell'encefalo, che rendono alcuni tipi di traumi più gravi di altri. Ad esempio i traumi della fossa anteriore e media sono più gravi, per via delle numerose prominenze ossee che dei punti rigidi di trazione dei nervi cranici

Neuropatologia delle lesioni elementari

Ogni trauma cranico si associa ad una serie di sintomi da danneggiamento delle varie strutture. In questo paragrafo riportiamo qualche cenno di fisiopatologia di queste lesioni elementari.

Commozione: danno funzionale rapidamente reversibile (trauma lieve) con perdita di coscienza transitoria. Molto probabilmente dipende da un danno ultrastrutturale degli assoni che si verifica anche per traumi di livello non sufficiente a dare alterazioni morfologiche.

Inoltre sembra che un trauma anche lieve possa provocare un'onda di depolarizzazione seguita da una prolungata depressione (qualche minuto) nella corteccia, responsabile forse di fenomeni come il vedere le stelle o rimanere storditi per qualche istante.

Contusione: lesione del parenchima con necrosi neuronale e gliale, edema e piccoli stravasi emorragici puntiformi. Il danno funzionale è strettamente legato alla quantità e funzione dei neuroni persi e alla possibilità di creare una ischemia per lesione di qualche arteriola più grande.

Danno assonale diffuso: lo stiramento e spostamento degli assoni provoca un danno totale (assonotmesi) o parziale con blocco del trasporto assonale.

Lesioni dei vasi ed emorragie: possono essere di vario tipo:

- **Ematoma epidurale:** raccolta ematica nello spazio virtuale fra la teca cranica e la dura madre (a falda). Si tratta di lesioni dei vasi meningei, che decorrono nei solchi del tavolato cranico, in seguito a fratture.

- **Ematoma subdurale:** raccolta fra la superficie interna della dura e quella esterna dell'aracnoide (spazio virtuale). Si ha quando l'encefalo ruota rispetto alla scatola cranica, e le vene che passano dallo spazio subaracnoideo alla dura madre si stirano
- **Emorragia subaracnoidea:** emorragia nello spazio liquorale. Il liquor risulta francamente ematico nella rottura di aneurismi o nelle ferite penetranti, mentre può essere anche normale nelle contusioni.
- **Ematoma intracerebrale:** raccolta ematica nella sostanza bianca sottocorticale per rottura di vasi arteriosi o venosi intraparenchimali. Possono svilupparsi anche a distanza di mesi o anni dal trauma, per la rottura di aneurismi acquisiti con meccanismo traumatico
- **Emorragie cerebrali puntiformi:** nelle contusioni corticali possono rappresentare una complicazione dell'edema.

→ **Fistola carotido-cavernosa:** provocata da lacerazioni della carotide nel seno cavernoso. Si ha subito esoftalmo unilaterale pulsante, chemosi congiuntivale e oftalmoplegia globale identica alla trombosi del seno cavernoso.

→ **Igromi:** raccolte subdurali di liquor nello spazio subdurale, per lacerazione della membrana esterna dell'aracnoide che permette l'ingresso a valvola di liquor ma non l'uscita. La raccolta tende ad aumentare di spazio e ad agire per effetto compressivo (sintomi irritativi o deficitari focali).

→ **Idrocefalo:** può rappresentare l'esito importante di traumi contusivi, con aspetto di un idrocefalo normoteso secondario (vedi idrocefalo, capitolo 23).

→ **Edema:** l'edema è inevitabile in ogni trauma cranico di una certa importanza. Nei traumi chiusi, in particolare, l'edema insorge alcune ore dopo il trauma e diventa il quadro più importante nelle ore successive. E' la causa principale del danno secondario e del peggioramento dopo il trauma. E' un edema misto con componente vasogenetica dominante rispetto a quella cellulare.

Si ha sia per la vasoparalisi provocata dalla liberazione di NO, che per la perdita della proprietà di barriera dell'endotelio dei capillari encefalici

Clinica dei traumi cranici minori

Commozione cerebrale

Breve e transitorio stato di perdita di coscienza che insorge immediatamente dopo un trauma cranico; non dura mai più di 1-5 minuti, e può essere seguito da uno stato confusionale della durata massima di 24 ore. Non è per definizione accompagnato da alterazioni strutturali del SNC.

La alterazione della coscienza può anche non essere completa (confusione, stordimento, barcollamento) e il soggetto appare rallentato e confuso. Oppure all'opposto può essere immediata, il famoso KO del pugile.

Si accompagna in genere a fenomeni vegetativi con arresto del respiro, dispnea, ipotensione arteriosa, bradicardia, pallore. Sebbene la motilità spontanea e i riflessi al dolore sono aboliti, è conservata la reattività pupillare e Babinski rimane negativo.

La ripresa è graduale e avviene contemporaneamente per le funzioni vegetative. Possono residuare nausea, cefalea, vertigini, e può esserci amnesia anterograda o retrograda. La gravità e l'ampiezza della lacuna mnemonica costituiscono uno degli indici di gravità del trauma.

La diagnosi è clinica, anche se le EEG può avere modeste alterazioni diffuse. Se il disturbo perdura più a lungo di pochi minuti, è lecito sospettare qualche trauma più grave.

Sincope precoce e ritardata

Sincopi riflesse possono aversi nelle immediate vicinanze (precoci) o anche dopo qualche ora (tardive). Viene distinta dalla perdita di coscienza contestuale al trauma e deriva dalla stimolazione di aree molto riflessogene (globi oculari o aree seno-carotidiche), o da una risposta emotiva al trauma.

Cecità e paraplegia transitorie

Fenomeni infrequenti dopo traumi frontali o del vertice, e che si accompagnano a completa remissione.

Trauma cranico maggiore

Un trauma cranico maggiore comporta quadri clinici che iniziano immediatamente dopo il trauma e delle conseguenze a lungo termine.

Coma immediato

Il coma è spesso un effetto di un grave trauma cranico e di un grave trauma corporeo insieme, per cui la mortalità è molto alta specie nelle prime 12 ore. Dal punto di vista dello stato cerebrale si distingue:

- **Coma grave con evoluzione in morte cerebrale:** quando coesistono gravi danni, fratture corticali, edema imponente, la mortalità è molto alta nelle prime 24 ore. Evolve in genere in deterioramento rostro-caudale e quindi in morte cerebrale
- **Coma con evoluzione in coma vegetativo:** la situazione corticale è compromessa, ma le funzioni vitali sono conservate e la situazione può rimanere invariata per settimane o mesi, talora anni
- **Coma medio-grave con evoluzione migliorativa:** il coma è meno profondo con evoluzione in giorni e settimane in cui il soggetto è confuso o agitato, e piano piano si ha un ripristino della coscienza (usualmente si riscontra amnesia molto estesa). Spesso residuano deficit sensitivi o motori di vario tipo e deterioramento mentale di entità variabile.

In alcune persone a distanza di tempo (ore o giorni) dal trauma si possono verificare stati di coma secondario a danni dell'encefalo che non si manifestano immediatamente. Descriviamo le condizioni che possono provocare questo.

Ematoma epidurale

Insorge acutamente, in genere con latenza inferiore alle 12 ore, per una lacerazione delle arterie meningei di medio-grosso calibro. Ovviamente c'è sempre una frattura cranica.

Sono in genere tre le localizzazioni interessate, in rapporto ai rami arteriosi più di frequente interessati: frontale per il ramo anteriore della meningea media, temporo-parietale per il ramo principale, occipito-parietale per il ramo posteriore.

La sintomatologia è caratterizzata dai così detti **segni di allarme**, ossia una sintomatologia aspecifica che interviene durante il periodo libero fra il trauma e una delle sue complicazioni successive, caratterizzata da vomito, nausea, segni di deficit focali, cefalea, sonnolenza.

In seguito si manifesta emiparesi ingravescente controlaterale e midriasi omolaterale da compressione delle fibre parasimpatiche del III.

Successivamente sopraggiunge il coma (in un terzo dei casi non ci sono sintomi prodromici) ed evolve con una sindrome di deterioramento rostro-caudale.

La prognosi è grave e si riduce in parte con un intervento di decompressione molto precoce. Alle neuroimmagini la raccolta ematica è ben visibile a falda sotto al teca cranica e anche il dislocamento si identifica bene. In corrispondenza dell'ematoma c'è una notevole diminuzione dell'attività dell'EEG.

Ematoma subdurale

Si può manifestare dopo intervalli diversissimi, da forme acute (<24 ore) a forme croniche (8-10 mesi di latenza dal trauma).

Non sempre è presente una frattura cranica, quasi mai se la latenza è lunga.

Le forme acute hanno lo stesso quadro clinico dell'ematoma epidurale, con un minor segno di compressione focale e sintomi più modesti.

Nelle forme croniche mancano i segni di allarme e dopo un intervallo libero variabile si osserva un quadro psichiatrico con ansia, confusione, segni di sofferenza cortico-spinale bilaterale.

Sono invece piuttosto rari i sintomi irritativi, presenti nelle forme acute e negli ematomi epidurali.

L'EEG dimostra una netta depressione dell'attività elettrica cerebrale in corrispondenza dell'ematoma, e a volte alterazioni lente diffuse. La diagnosi è basata sulle neuroimmagini, e il trattamento è neurochirurgico con lo svuotamento della raccolta ematica.

Ematoma intraparenchimale

Raro, di solito si manifesta 1-10 giorni dopo un trauma cranico con segni neurologici focali, cefalea, segni di ipertensione.

Non sempre l'intervallo risulta libero, la cefalea è spesso presente.

Edema cerebrale

Anche a distanza di ore o giorni dai traumi cranici minori, sempre e precocemente presente in quelli maggiori.

Si ha un peggioramento dello stato di coscienza, comparsa di segni di ipertensione endocranica, aggravamento dei segni focali eventualmente preesistenti. Le neuroimmagini mostrano edema perilesionale esteso a tutto l'encefalo.

Occlusione della carotide

Ore o giorni dopo traumi che causano lacerazioni intimali della carotide, tali da creare un aneurisma dissecante o un trombo intramurale. Il paziente può manifestare un ictus da ischemia del territorio anteriore, ma anche rimanere asintomatico. L'esplorazione eco-doppler è molto indicativa, per cui dovrebbe far parte del protocollo standard di diagnosi.

Embolia adiposa e CID

In genere nei politraumatizzati gravi con molteplici fratture ossee. In genere le localizzazioni all'encefalo sono possibili solo per superamento del filtro polmonare o per embolia paradossa, per cui si tratta di un evento raro.

Invece la CID può provocare microembolie e danno trombotico diffuso a tutto l'encefalo, con alterazioni dello stato di coscienza e a volte crisi epilettiche generalizzate. A volte lesioni diffuse contusive all'encefalo possono provocare una CID.

Idrocefalo precoce e tardivo

Le forme precoci sono provocate da massicce emorragie subaracnoidee o endoventricolari. Il sangue coagulato provoca ostruzione del deflusso del liquor e si crea idrocefalo per ipertensione endocranica ingravescente: questa forma si tratta con la somministrazione intratecale di fibrinolitici.

La forma tardiva si manifesta subdolamente a distanza di settimane o mesi dal trauma con le caratteristiche di un idrocefalo normoteso secondario.

Esiti dei traumi cranici

Anosmia

Esito deficitario più frequente, presente nel 75% dei traumatizzati, che può però regredire in un terzo dei casi; tende a rimanere perenne se il trauma è grave

Disturbi deficitari focali

Rimangono quasi sempre, ma nel giro di alcuni mesi migliorano, spesso in modo decisivo, in rapporto alla regressione dell'edema, al recupero di cellule non del tutto danneggiate e ai fenomeni di rigenerazione neuronale.

Spesso, dopo anni, residuano solo segni di ipereflessia profonda, o Babinski, senza invalidità.

Epilessia post-traumatica

Si manifestano precocemente, specie nei bambini, crisi epilettiche focali in relazione ad emorragie residue o infezioni.

A distanza di mesi o anni, invece, si possono avere delle vere e proprie epilessie, frequenti e ricorrenti, con crisi generalizzate tonico-cloniche e crisi parziali focali motorie o miste. Il rischio è maggiore nel primo anno dal trauma ed è correlato alla gravità complessiva di esso. A differenza che nel bambino, dove le crisi precoci possono essere frequenti ma non hanno significato prognostico, nell'adulto lo sviluppo di crisi precoci depone per un alto rischio di epilessia successiva.

Liquorrea

Esito non infrequente di traumi della base cranica. Il liquor esce dal naso o delle orecchie in rapporto anche alla posizione del capo, e in quantità copiosa.

La fuoriuscita auricolare (più frequente) dipende da fratture della rocca petrosa con lacerazione della dura e dell'aracnoide: se la comunicazione è con il canale di Eustacchio, si può avere liquorrea in faringe, se la frattura è posteriore, il deflusso avviene nelle celle mastoidee.

Quella nasale si ha per fratture dell'osso frontale, dell'etmoide o dello sfenoide.

Le **fistole liquorali** possono contemporaneamente provocare il passaggio di aria all'interno della scatola cranica provocando pneumoencefalo che può dare infezione anche importante.

In presenza di fistola si deve immobilizzare il paziente a letto per 20-30 giorni con il capo trattenuto in una posizione che impedisce la liquorrea. Se questo non basta è necessario l'intervento chirurgico di plastica ricostruttiva.

In ogni caso è essenziale la copertura antibiotica.

Sindrome post-commotiva

Associazione di sintomi somatici e psichici che si presentano a distanza di giorni o settimane da un trauma cranico minore.

| Sintomi somatici | Sintomi psichici |
|-------------------------------|---------------------------------------|
| Cefalea | Turbe dell'attenzione e della memoria |
| Capogiri | Disforia |
| Facile stancabilità | Irritabilità e labilità emotiva |
| Scarsa resistenza alla fatica | Ansia ed insonnia |

La frequenza è elevata (30-50% dei traumi minori) e la regressione spontanea è la regola, raramente oltre 6 mesi.

Demenza del pugile (encefalopatia traumatica cronica dei pugilatori)

Forma di neuropatia cronica da traumi ripetuti, distinta dalle conseguenze immediate dei traumi acuti (K.O.), che si manifesta nei pugili professionisti. Il quadro neuropatologico è caratterizzato da:

- Assottigliamento del corpo calloso con ingrandimento dei ventricoli laterali
- Marcato ingrandimento del cavo del setto pellucido
- Gliosi sulla superficie inferiore del cervelletto
- Perdita numerica di alcune popolazioni neuronali
- Degenerazione neurofibrillare tipo AD

Clinicamente si ha una sintomatologia con un quadro di esordio di deterioramento mentale, disturbi ingravescenti della memoria, rallentamento ideativo. Coesistono frequentemente un parkinsonismo, atassia, disartria e segni piramidali bilaterali.

Il decorso è invariabilmente peggiorativo; l'incidenza fra i boxeur professionisti varia fra il 9 e il 16,5%

21.2 IL COMA E LA SUA DIAGNOSI

Il coma è la condizione per cui esiste una riduzione o abolizione della coscienza e della funzioni somatiche (motilità, sensibilità, espressione verbale, comprensione), talora associate ad alterazioni anche marcate delle funzioni vegetative e vitali (che possono anche essere abolite nella c.d. morte cerebrale).

Diagnosineurologicoelinica

Il coma si definisce in base a 4 parametri semeiologici, che permettono anche di avere delle indicazioni sulla sede di lesione che provoca il coma stesso.

- Stato di coscienza
- Alterazioni del respiro
- Alterazioni delle pupille e della motilità oculare
- Alterazioni della funzione motoria

Alterazioni della coscienza

Viene ampiamente utilizzata la Glasgow Coma Scale (GCS).

| Apertura degli occhi | | Risposta verbale | | Risposta motoria | |
|----------------------|---|-----------------------|---|----------------------|---|
| Spontanea | 4 | Orientata | 5 | Su comando | 6 |
| A richiesta | 3 | Confusa | 4 | A stimolo doloroso | 5 |
| Da stimolo doloroso | 2 | Parole inappropriate | 3 | Coordinata al dolore | 4 |
| Assente | 1 | Suoni incomprensibili | 2 | Flessoria al dolore | 3 |
| | | Assente | 1 | Estensoria al dolore | 2 |
| | | | | Assente | 1 |

Per i vari punteggi della GCS si definisce:

- **Trauma cranico lieve:** 13-15. Il paziente in genere appare un po' confuso, con gli occhi chiusi, e reagisce agli stimoli. Se viene interrogato risponde, anche se a volte in maniera alterata
- **Trauma cranico moderato:** 9-12. Il paziente appare in uno stato di dormiveglia, la comprensione è incompleta e parziale. Se stimolato apre gli occhi, tenta di obbedire ai comandi, se lasciato a sé stesso chiude gli occhi e appare indifferente a tutto. Reagisce al dolore in maniera coordinata
- **Trauma cranico grave, coma moderato:** 5-8. Il soggetto giace ad occhi chiusi, senza la capacità di rispondere a richiami normali. Se stimolato dolorosamente, tende a compiere risposte motorie di allontanamento. Può emettere suoni o parole in genere inintelligibili.
- **Coma profondo:** 3-5 soggetto inerte, non risponde agli stimoli di nessun tipo, nei casi più gravi nemmeno a quelli dolorosi intensi.

Alterazioni del respiro

- **Respiro di Cheyne-Stokes:** respiro periodico che alterna iperpnea con apnea. La fase di iperventilazione ha andamento graduale in crescendo-decrescendo, e dura più a lungo dell'apnea. E' dovuto anche ad anossia, ma soprattutto a **lesioni diencefaliche**; in questi soggetti l'accumulo di CO₂ è l'unico stimolo alla respirazione e quindi si ha una graduale riduzione di CO₂ durante la fase di iperpnea fino a valori non utili per stimolare la respirazione, mentre nella fase di apnea la CO₂ aumenta di nuovo fino alla ripresa del respiro
- **Iperventilazione centrale neurogena:** iperpnea regolare (40-60/min) non provocata da alterazione dei valori dell'equilibrio acido-base, in genere in pazienti con lesioni **del ponte o del mesencefalo**. Se si hanno inspirazioni ed espirazioni molto profonde, è detto respiro di Kussmaul.
- **Respiro apneustico:** pausa del respiro nella fase inspiratoria. Si riscontra raramente nelle lesioni del terzo rostrale del ponte
- **Respiro a grappolo:** sequenze di atti respiratori irregolari per ampiezza, seguite da pause irregolari. Si verifica per lesioni **bulbari o pontine caudali**.
- **Respiro atassico:** respiro irregolare e imprevedibile. Causata da lesione dei centri respiratori bulbari, nella **regione dorso mediale del bulbo**

Alterazioni delle pupille

Nei soggetti comatosi queste lesioni hanno un importante valore semeiologico. Si possono riscontrare:

- Sindrome di Bernard-Horner per lesione ipotalamica e bulbare
- Pupille miotiche reagenti alla luce per lesioni diencefaliche bilaterali
- Pupille in posizione intermedia con conservazione del riflesso all'accomodazione → lesione del tetto mesencefalico
- Pupille in posizione intermedia con abolizione del riflesso alla luce → lesione mesencefalica
- Pupille puntiformi non reagenti alla luce → lesioni del ponte

Alterazioni della motilità oculare

- Movimenti oculari spontanei, lenti e irregolari, si trovano per lesioni emisferiche diffuse
- Deviazione oculare laterale coniugata. Lesioni del lobo frontale irritative (omolaterale) o deficitarie (controlaterale)
- Deviazione coniugata verso l'alto o il basso: lesione mesencefalica
- Deviazione oculare strabica (in obliquo): lesione pontina del fascicolo longitudinale posteriore
- Movimenti oscillatori verticali: grave compromissione pontina

Alcuni riflessi oculari sono poi importanti:

- Riflesso degli occhi di bambola (gli occhi si muovono in senso opposto alla rotazione del capo). Non è presente in soggetti coscienti, ma se si manifesta indica che le strutture del tronco sono integre.

Alterazione della funzione motoria

- **Riflesso di prensione:** contrazione tonica delle dita se il paziente viene stimolato con un oggetto smusso sul palmo della mano. Indica una lesione frontale controlaterale
- **Paratonia:** aumento del tono muscolare di tipo plastico nel momento in cui si tenta di mobilizzare passivamente un arto. Lesioni emisferiche diffuse con interessamento dei gangli della base

- **Rigidità decorticata:** lesioni emisferiche che interrompono la via cortico-spinale
- **Rigidità decerebrata:** lesioni del tronco encefalico rostrale, compressione del tronco encefalico

Sindromi cliniche

Sindrome di deterioramento rostro-caudale

Accade spesso che in un coma peggiorativo siano compromesse in successione le porzioni più rostrali e via via quelle caudali. Infatti la resistenza delle varie aree del cervello ai danni è sempre maggiore man mano che si scende verso le aree filogeneticamente più antiche.

E' quindi importante conoscere i segni di compromissione delle varie aree per capire a che stadio è la compromissione e se avanza.

| SEDE | COSCIENZA | RESPIRO | PUPILLE | OCCHI | MOVIMENTI | ALTRO |
|----------------------|-------------------------------------|---|--|---|--|---|
| Diencefalo | Disturbi lievi e a volte agitazione | Pause occasionali, fino a CS | Miotiche, riflesso alla luce conservato per stimoli intensi | Lenti movimenti coniugati, riflesso degli occhi di bambola presente | Segni piramidali ed extrapiramidali (rigidità generalizzata) | |
| Mesencefalo | Coma medio o profondo | Iperventilazione centrale neurogena | Ampie e fisse, non reagenti alla luce. Riflesso al dolore può essere assente | Risposte oculari e vestibolari assenti, o evocabili con difficoltà | Risposta al dolore di tipo decerebrato | Segni di mancato controllo vegetativo (iperglicemia, ipertermia, ipotermia) |
| Ponte e bulbo | Coma profondo | Iperpnea, respiro irregolare fino all'interuzione | Pupille paralitiche in posizione media | Assenti | Flaccidità. Talvolta risposta flessoria | |

Questa sindrome si identifica solo nel coma da lesione encefalica, non nel coma metabolico.

Coma da disturbi metabolici

Differenziare un coma metabolico da uno neurologico. Se la coscienza è parzialmente conservata, si hanno dei segni che possono essere molto indicativi di coma neurologico:

- Compromissione motoria degli arti
- Compromissione dei nervi cranici
- Compromissione della sensibilità dolorifica distrettuale

Qualsiasi segno focale infatti non è indice di una patologia metabolica, perché questa interessa indiscriminatamente tutto l'encefalo.

Segni suggestivi di coma metabolico sono:

- Disturbi confusionali che precedono lo stato di coma
- Respiro alterato in risposta ad alterazioni metaboliche (acidosi o alcalosi, respiratoria o metabolica)
- Preservazione dei riflessi pupillari e al dolore, che rimangono inalterati anche dopo la compromissione delle attività motorie
- Assenza di movimenti oculari spontanei
- Presenza di tremori e mioclonie
- Assenza di segni di progressione rostro-caudale.

Lo stato vegetativo persistente

E' uno stato diverso dal coma, in cui si ha una compromissione grave della coscienza, ma con mantenimento delle funzioni vegetative e del ciclo sonno-veglia. Il soggetto non risponde e non comunica, ma può rivolgere il capo verso i suoni e le immagini, i riflessi sono conservati, e talvolta fa dei movimenti muscolari spontanei anche se non finalizzati.

Questo stato si chiama persistente se dura da almeno un mese, altrimenti è vegetativo e basta.

| Stato vegetativo | Coma |
|-------------------------|----------------------------|
| Occhi aperti | Occhi chiusi |
| Respiro regolare | Alterazioni del respiro |
| Movimenti tronco e arti | Immobile |
| Ciclo sonno veglia | Ciclo sonno veglia assente |

Questa condizione si verifica per:

- Traumi cranici acuti
- Patologia cerebrale acuta (ischemia, anossia, emorragia, infarto, encefaliti, meningiti)
- Disturbi metabolici degenerativi
- Disturbi di sviluppo come l'anossia neonatale

Si ha necrosi corticale laminare, diffusa ed estesa all'ippocampo, e piccoli infarti nei nuclei basali.

Il quadro può essere parzialmente o totalmente reversibile, oppure condurre a morte, e dipende parecchio dall'evoluzione della malattia causale.

Per gli eventi di natura traumatica la prognosi è migliore

Mortecerebrale (coma dépassé)

Si usa questo termine per indicare la condizione in cui le attività del tronco encefalico sono sospese, e il soggetto è mantenuto artificialmente in vita. La legislazione italiana indica la morte cerebrale come l'espressione dell'avvenuta morte clinica di un individuo.

Oggi per valutare la morte cerebrale si segue questo iter:

L'accertamento della morte deve essere effettuato da una **commissione** composta da un medico legale, uno specialista in neurofisiopatologia (esperto in EEG), un anestesista rianimatore. Queste tre persone si presentano in rianimazione e procedono alle seguenti verifiche:

- Verifica dello stato di incoscienza
- Cessazione del respiro spontaneo (**apnea test**)
- Assenza dei riflessi:
 - Pupillare alla luce
 - Corneale
 - Oculocefalico
 - Vestibolo-oculare
- Silenzio elettrico encefalico (assenza di potenziali sopra la teca maggiori di 2 uV)

Questo costituisce il reperto di morte spontanea. Viene ripetuta la verifica dopo 3 ore, in caso di positività dopo altre 3 ore.

A questo punto, dopo 6 ore di morte cerebrale continua è **obbligatoria** la sospensione delle manovre rianimatorie, senza possibilità di appello da parte dei familiari.

Eventualmente si procede all'espianto degli organi, questa volta però **se non c'è opposizione da parte dei familiari**⁹.

In alcune condizioni la procedura sopra descritta deve essere modificata:

→ **Periodo d'osservazione:** subisce variazioni per:

- Bambini da 1 a 5 anni (12 ore)
- Bambini < 1 anno (24 ore)
- In tutti i casi di insulto cerebrale anossico (non si può iniziare la rilevazione prima di 24 ore dal momento dell'insulto anossico)

→ **Accertamenti.**

In alcuni casi è previsto per legge l'obbligo di valutare direttamente l'**assenza di flusso ematico CB**. Esistono almeno tre metodiche, che in ordine di invasività crescente sono l'ecodoppler transcranico (20% FP), il tracciato radioattivo con gamma-camere, e l'arteriografia. Questi sono obbligatori nei confronti di:

- Bambini minori di 1 anno (maggiori capacità di adattamento)
- Presenza di fattori concomitanti come:
 - Fattori depressivi del SNC (possono coprire una minima attività dell'EEG)
 - Ipotermia (valutare il flusso ematico o riscaldare il paziente almeno a 34°C)

⁹ Con la vecchia legge, era necessario il consenso esplicito dei familiari, oggi è sufficiente il silenzio assenso.

- Alterazioni endocrino-metaboliche
- Ipotensione < 70 mmHg
- Situazioni che non consentono una diagnosi eziopatologica certa o che impediscono l'esecuzione dei riflessi del tronco o dell'EEG (ad esempio traumi molto gravi)
- Neonati dopo la 38° settimana di gestazione o dopo 1 settimana di vita extrauterina (richiedono l'accertamento anatomopatologico)

21.3 TRAUMI SPINALI

I principali meccanismi con cui si verifica un danno spinale sono la **distruzione diretta, contusione, stiramento**.

Patologia da trauma esterno

In questo capitolo ci si riferisce alla sezione del midollo completa, evento più grave e purtroppo più frequente in un trauma; per le altre lesioni vedere le sindromi spinali.

Si definisce come **commozione midollare** una condizione di deficit midollari transitori, a completo recupero, con fugaci segni di emisezione trasversa (Brown-Séguard) o da paresi ipotonica e iporefflessica. Il recupero funzionale si completa entro 24 ore, termine massimo per parlare di commozione.

Tutti gli altri eventi di contusione midollare sono invece caratterizzati da chiari segni di sofferenza metamERICA e soprattutto da deficit permanenti a distanza.

Ogni trauma contusivo è immediatamente seguito dallo **shock spinale**, una condizione che si protrae anche 10-12 giorni con sindrome da emisezione trasversa:

- Paraplegia flaccida e arefflessica sottostante alla lesione
- Paralisi intestinale e ritenzione vescicale
- Turbe trofiche cutanee (ulcere da decubito)

Soltanto dopo questa fase è possibile stabilire la reale gravità della situazione; nei primi giorni dopo il trauma infatti è molto difficile distinguere una sindrome da sezione completa da uno shock spinale e quindi la prognosi è riservata.

Paralisi motoria

Superata la fase acuta, per la sindrome da sezione si hanno due possibili evoluzioni:

- Evoluzione in paralisi spastica in estensione: è la più frequente, determinata dalla sopravvivenza di contingenti di fibre vestibolospinali, e quindi prevalgono i meccanismi che mantengono la postura eretta e la regolazione del tono e della motilità. Si hanno quindi le cosce estese sul bacino, le gambe estese sulla coscia, il piede in flessione plantare. Il segno di Babinski in genere è presente
- Evoluzione in paralisi spastica in flessione: è l'evento più grave, e può anche evolvere da una precedente situazione di paralisi in flessione. Occorre quando la lesione è craniale, meno frequentemente se è più caudale. E' infatti necessario che molti segmenti spinali siano integri per evocare i riflessi in flessioni, e che contemporaneamente non vi siano fibre superiori residue. Si ha la flessione spastica della coscia sulla bacino, della gamba sulla coscia, del piede. I riflessi evocabili sono quelli cutanei, e in seguito a stimolazione cutanea (e purtroppo anche genito urinari, come la vescica o il retto pieno) possono scatenare crisi in flessione spastica degli arti inferiori, e svuotamento automatico di vescica e retto.

Anestesia

Al di sotto della lesione si osserva anestesia completa, che non varia nel tempo. Se coesiste un danno radicolare irritativo, nelle prime settimane si osserva la presenza di dolori folgoranti a distribuzione metamERICA, mentre nelle fasi successive è frequente la comparsa di parestesie dolorose, come bruciori, stiramenti, compressioni, mal localizzate

Funzioni vegetative

- **Vescica:** differente evoluzione a seconda della sede di lesione.
 - Lesione cervicale o dorsale: minzione automatica e completa quando la vescica è piena, sotto il controllo di S2 che stimola il detrusore. Stimolazione della regione genitale possono provocare svuotamenti riflessi.

- Lesione lombare: come sopra, ma in più il paziente può favorire lo svuotamento vescicale contraendo il diaframma
- Lesione terminale: la vescica è autonoma e il detrusore non è più innervato dal parasimpatico. Lo svuotamento avviene per l'attività del plesso intramurale vescicale quando la distensione del viscere è massima. La contrazione è debole e ci sono piccole minzioni frequenti con grande residuo urinario
- Soltanto raramente si ha incontinenza urinaria continua con ipotonia vescicale completa
- **Retto:** lo svuotamento del retto è praticamente sempre possibile con adeguate stimolazioni che ne scatenano la contrazione riflessa
- **Erezione:** conservata sempre tranne nel caso di lesioni distruttive di S2-S4. L'orgasmo è controllato da un centro ortosimpatico fra T12-L2 e quindi è possibile la sua integrità anche in assenza di erezione; l'eiaculazione maschile viene persa per lesioni di questi centri, mentre la sensazione dell'orgasmo è conservata spesso in entrambi i sessi anche per lesioni dorsali

Nella fase dello shock spinale si osserva spesso ipotensione arteriosa, perdita della sudorazione e della piloerezione, successivamente rimangono alterazioni come ad esempio l'ipotensione ortostatica.

Diagnosi

E' importante la valutazione clinica e le neuroimmagini. La sintomatologia anche nelle fasi acute può essere indicativa per discriminare uno shock spinale da una sezione, e comunque la certezza si ha solo a risoluzione del quadro acuto.

La diagnosi di livello delle lesioni viene fatta con:

- Analisi della dinamica del trauma
- Ricerca dei deficit sensitivi-motori coinvolti
- RX (primo approccio strumentale)
- TC, RM

La correlazione radiologica e clinica non è lineare, anche per la possibilità di avere mielopatie posttraumatiche senza riscontro radiologico.

In caso di trauma ci si aspettano fratture vertebrali ed ernie del disco.

Per parlare di danno neurologico incompleto (Brown-Séquard, sindromi centromidollare, spinale anteriore, spinale posteriore, cono midollare, cauda equina) si deve rilevare **una qualsiasi residua sensibilità o motilità volontaria riferibile a segmenti sottolesionali**. In questa fase, in cui una qualsiasi di queste attività residue può discriminare fra sezione irreversibile e shock spinale reversibile, è importante anche la conservazione delle attività dei segmenti più distali, il così detto *sacral sparing*, **ossia:**

- **Sensibilità perianale**
- **Contrazione volontaria dello sfintere anale**
- **Flessione volontaria delle dita del piede**

Perché si possa parlare di danno completo, i sintomi di sezione midollare trasversa devono persistere oltre 24 ore

Terapia

E' essenziale la manipolazione del malato e il primo soccorso. L'"ab ingestis" e lo shock neurogeno sono le prime cause di decesso nello shock spinale per cui è importante la rianimazione. Contemporaneamente devono essere trattate le lesioni extramidollari più gravi.

E' importante una corretta mobilizzazione del paziente, che deve essere immediatamente immobilizzato con collare per traumi cervicali, in decubito supino per ridurre il carico sulla colonna dorsale.

Nelle prime fasi è indispensabile controllare l'estensione dell'edema e questo viene fatto con due presidi:

- **NASCIS:** protocollo standardizzato di utilizzo di cortisone, così articolato
 - Desametasone 16-32mg/die
 - Metilprednisolone 30 mg/kg in bolo + 5Mg/Kg/h per 24 ore
- **Mannitolo**

E' importante anche in seguito trattare:

- **Ritenzione urinaria:**
 - Cateterismo uretrale continuo
 - Cateterismo uretrale intermittente
 - Svuotamento per via sovrapubica
- **Ritenzione intestinale**, con sonda rettale
- **Prevenzione ulcere da decubito**, impiegando contemporaneamente vari accorgimenti:
 - Non lasciare il paziente per 2-3 ore nella stessa posizione
 - Impiegare lettini girevoli o materassini idraulici
 - Cura igienica della cute (pulizia di urine e feci, frizioni con alcool)
 - Dieta ricca di proteine e vitamine

Le terapie chirurgiche sono di due tipi, di decompressione e di stabilizzazioni. L'indicazione al trattamento chirurgico si ha nella presenza di:

- Lesione peggiorativa: in caso di deficit progressivo è indicato un intervento in urgenza
- Fratture vertebrali
- Segni di ernia discale
- Presenza di corpi estranei nello speco midollare

La **stabilizzazione** consiste nel fissaggio del segmento instabile tramite presidi metallici, con lo scopo di evitare ulteriori lesioni nervose e mobilizzare precocemente il paziente. La **decompressione** consiste nel rimuovere frammenti ossei e correggere deformità vertebrali che causino compressione del midollo o delle radici spinali.

Prognosi

I paziente con deficit neurologico completo sono destinati a rimanere tali

I paziente con deficit incompleto possono recuperare, specie se sottoposti a decompressione chirurgica

La stabilizzazione chirurgica accelera la mobilizzazione e previene le complicanze da decubito.

Patologie delle strutture intervertebrali

Si tratta della patologia degenerativa o traumatica del disco intervertebrale e delle strutture ad esso associate (faccette articolari, legamenti spinali). Si distinguono due grossi capitoli di patologia osteoarticolare vertebrale: le ernie del disco da trauma e la degenerazione osteoarticolare.

Ernia del disco

E' causata da traumi compressivi o di torsione che agiscono il più delle volte su una sottostante patologia degenerativa. Questa situazione provoca lo spostamento patologico del disco, che può essere asintomatica o causare compressione del midollo e-o delle radici.

Il disco è formato da un disco fibroso vero e proprio, dalle faccette articolari con le vertebre che gli stanno sopra e sotto, e dal ligamento spinale che contribuisce a mantenerlo in sede.

I dischi iniziano a degenerare anche già dai 18-20 anni; il loro nucleo polposo tende quindi alla disidratazione e alla retrazione, mentre l'anello fibroso che lo contiene subisce una metaplasia fibrosa, si fissa e quindi permette la fuoriuscita del nucleo polposo.

L'ernia è l'estrusione del nucleo polposo dal disco fibroso, e per farla avvenire è necessaria sia la degenerazione precedentemente descritta che un evento scatenante di tipo traumatico, di natura compressiva. Se la compressione è forte, naturalmente, si può erniare anche un disco normale, ma questo nella pratica è poco comune.

Più frequente negli uomini e a livello lombare.

Quando l'ernia si crea, il nucleo polposo e a volte anche frammenti dell'anello fibroso si espandono, in genere in senso posteriore. All'inizio c'è una semplice protrusione, poi una espulsione dallo spazio intervertebrale contenuta dal ligamento posteriore (ernia sottoligamentosa) e infine una espulsione nello speco vertebrale (ernia espulsa).

Il dolore, che è il sintomo dominante, è di tipo localizzato di tipo vertebrale, ossia è limitato al somatometro (corpo vertebrale) di origine e non, come invece quello vertebrale, esteso al territorio periferico di innervazione. Anche questo dolore aumenta con i movimenti di compressione e stiramento della vertebra.

→ **Ernia cervicale**

In seguito a movimenti bruschi del collo, e si accompagna a scoliosi cervicale con la concavità verso il lato dolente (per detendere la radice irritata; per lo stesso motivo il paziente abduce il braccio dal lato dolente). L'ernia può essere mediana o laterale. La prima è caratterizzata da dolore alla nuca, alle spalle e agli arti superiori, e può provocare rapidamente tetraparesi spastica per compressione midollare. L'intervento chirurgico non può essere ritardato

La compressione laterale esordisce con un dolore di tipo radicolare al cingolo e agli arti, e contrazione antalgica del capo. Si hanno ipoestesie superficiali a distribuzione radicolare.

Oltre a queste forme di compressione radicolare, si possono avere segni di sofferenza midollare anteriore-laterale, con una tipica ipereflessia probabilmente da perdita dell'inibizione superiore.

I quadri radicolari sono importanti da differenziare rispetto a quelli mielopatici.

→ **Ernia dorsale**

localizzazione poco frequente; nelle ernie a protrusione laterale il dolore è a cintura, in quelle a protrusione mediana è al centro della schiena. La possibilità di compressione midollare con paresi spastica è elevato.

→ **Ernia lombare**

Più frequente fra L4 e S1, dove il midollo è mobile. Il dolore è violento, tipicamente radicolare, e si manifesta in zone diverse a seconda della radice colpita:

- L1-L2: raro, dolore inguinale irradiato alla radice della coscia
- L3: dolore irradiato alla superficie interna della coscia fino al ginocchio
- L4: dolore alla superficie anteriore esterna della coscia fino a quella interna della gamba
- L5: dolore alla superficie esterna del ginocchio e parte laterale della gamba
- S1: dolore dalla natica alla faccia posteriore della coscia, superficie esterna del piede

Il dolore viene accentuato naturalmente dallo stiramento dei tronchi nervosi, e ci sono manovre di estensione e flessione degli arti inferiori che possono aiutare a localizzare l'origine del dolore.

La diagnosi, oltre che sulla clinica, si basa sulla elettromiografia che aiuta a definire con molta precisione e precocemente la radice colpita. I riflessi nervosi della neurografia, e i potenziali evocati somestesici sono anche utilizzati.

Importante anche l'RX della colonna, la TC e la RM. Queste immagini aiutano molto a definire la opportunità di un intervento chirurgico, che rimane l'unico presidio risolutivo.

Le indicazioni sono assolute quando esista una compressione midollare e vi siano deficit. Altra terapia può essere quella antalgica associata alla trazione del rachide.

Altri presidi fisioterapici e chiroterapici possono aiutare.

Patologia degenerativa osteoarticolare

Sono fenomeni che si accompagnano strettamente alla degenerazione del disco e avvengono in concomitanza. Le mielopatie spondilogenetiche sono quelle situazioni di sofferenza midollare che derivano dalla degenerazione della colonna.

I processi alla base sono:

- Spostamento e degenerazione del disco
- Erosione della cartilagine ed ipertrofia delle faccette
- Instabilità e movimenti dei ligamenti spinali (spondilolistesi)

Tutto questo provoca la **stenosi del canale vertebrale**, aggravata da eventi traumatici, dalla presenza di osteofitosi.

La stenosi provoca un danno al midollo, che oltre a questo subisce un danno ischemico provocato sempre da fenomeni degenerativi vascolari che si accompagnano alla degenerazione delle strutture ossee e in parte sono la conseguenza della compressione della parte ossea della colonna sulle arterie spinali.

La conseguenza di tutto questo è una mielopatia che colpisce per lo più il tratto cervicale, ma si può manifestare anche nel tratto lombare.

→ **Mielopatia cervicale**

I dolori sono all'inizio subdoli, e gradualmente peggiorano.

Accanto a questi, si manifestano i segni del danno, con deficit motori di tipo piramidale (tetraparesi spastica ipereflessica ingravescente), e un deficit motorio periferico con atrofia e ipotonia dei piccoli muscoli della mano. *Se la lesione coinvolge contemporaneamente le vie spinali discendenti e i motoneuroni del metamero, si ha una iporeflessia nel metamero corrispondente ai motoneuroni compressi, e una iporeflessia nei metameri sottostanti, dipendenti dalle vie discendenti interessate.* Questo concetto si applica a tutte le compressioni che interessano il midollo e alle ernie discali.

I disturbi sensitivi di tipo doloroso o parestesico sono localizzati al braccio e al collo, più raramente a nuca e arti inferiori. Sono presenti anche ipoestesia superficiale o profonda sempre negli stessi distretti.

Se la paresi si completa, possono comparire con una certa frequenza anche disturbi sfinterici.

→ **Mielopatia lombare**

Segni e sintomi di sofferenza radicolare multipla, bilaterale e asimmetrica in maniera varia, associati a segni di sofferenza midollare, in genere transitori e durante la deambulazioni. Questi costituiscono la **claudicatio midollare**, ossia il paziente avverte dolori crampiformi alle cosce e i glutei, con ipostenia dei muscoli degli arti inferiore.

I sintomi regrediscono con qualche minuto di riposo, e la obbiettività vascolare è negativa

Dal punto di vista diagnostico è fondamentale la diagnostica per immagini, e soprattutto la RM può dare tutte le informazioni sulla patologia compressiva e sulla esistenza di sclerosi multipla.

Per valutare la compromissione funzionale del midollo invece ci si basa sulla clinica e sulla elettrofisiologia muscolare e nervosa.

La terapia è conservativa, con immobilizzazione della colonna per qualche tempo e terapia antalgica, e in caso di fallimento della terapia o peggioramento si valuta l'opportunità di un intervento neurochirurgico decompressivo.

CAP 22 TUMORI DEL SNC

CLASSIFICAZIONE

Della serie come un clinico può usare tutte le possibili combinazioni di tutte le lettere dell'alfabeto.

| Parenchima nervoso | Nervi cranici e spinali | Meningi |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Tumori astrociari: <ul style="list-style-type: none"> ○ Astrocitoma ○ Astrocitoma anaplastico ○ Glioblastoma ○ Altri astrocitomi • Tumori ologodendrogliali <ul style="list-style-type: none"> ○ Oligodendroglioma ○ Oligodendroglioma anaplastico • Tumori ependimali <ul style="list-style-type: none"> ○ Ependimomi ○ Subependimoma • Gliomi misti • Tumori dei plessi corioidi • Tumori neurali e gliali misti • Pinealomi • Tumori embrionali | <ul style="list-style-type: none"> • Neurinoma • Neurofibroma • Neurofibroma anaplastico | <ul style="list-style-type: none"> • Tumori delle cellule meningee <ul style="list-style-type: none"> ○ Meningioma ○ Meningioma atipico ○ Meningioma papillare ○ Meningioma anaplastico • Tumori mesenchimali benigni <ul style="list-style-type: none"> ○ Condroma ○ Osteocondroma ○ Osteoma ○ Lipoma ○ Istiocitoma fibroso ○ Altri • Tumori mesenchimali maligni <ul style="list-style-type: none"> ○ Versione maligna di quelli benigni • Tumori melanocitici <ul style="list-style-type: none"> ○ Melanosi diffusa ○ Melanocitoma ○ Melanoma maligno |
| Linfomi | Tumori germinali | Cisti |
| <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma maligno • Plasmocitoma • Sarcoma granulocitico • Altri | <ul style="list-style-type: none"> • Germinoma • Carcinoma embrionario • Tumore del seno endodermico • Coriocarcinoma • Teratoma | <ul style="list-style-type: none"> • Cisti della tasca di Rathke • Cisti epidermoide • Cisti dermoide • Cisti colloide del III ventricolo • Cisti enterogena • Cisti neurogliale • Tumore a cellule granulari • Amartoma • Granuloma plasmacellulare |
| Tumori della sella | Infiltrazioni locali | Tumori metastatici |
| <ul style="list-style-type: none"> • Adenoma ipofisario • Carcinoma ipofisario • Craniofaringioma | <ul style="list-style-type: none"> • Paranglioma • Cordoma • Condroma • Condrosarcoma • Carcinoma | |

22.1 TUMORI INTRACRANICI

L'incidenza dei tumori all'interno del cranio varia è di 18-20/10⁵, circa il 40% sono tumori primitivi, il 60% metastatici.

Relativamente ai vari istotipi, si ha:

- Glioblastomi 25%
- Astrocitomi anaplastici 20%
- Meningiomi 20%
- Astrocitomi e gliomi 5%
- Ependimomi 2,5%

Non esistono significative differenze di sesso, e i fattori di eredità sono limitati alla ereditarietà di alcune malattie associate in genere ai tumori.

Sintomatologia generale

Tutti i processi espansivi della scatola cranica danno una sintomatologia di natura compressiva sia focale (sulle strutture circostanti) che generale (per l'aumento della pressione).

In questo processo espansivo c'è all'inizio un fenomeno di compenso dato dalla riduzione degli spazi liquorali e delle vene e, in misura molto minore, dell'encefalo (il sangue e il liquor occupano il 20% dell'encefalo)

Questo fenomeno di compenso, che ritarda la comparsa della sintomatologia, è maggiore in persone con gli spazi liquorali ampi e con diffusa atrofia corticale. Superato questo compenso, ogni aumento di volume provoca un proporzionale aumento di pressione e la malattia in fase avanzata procede verso la sindrome ipertensiva con grande rapidità.

Oltre all'effetto massa della componente tumorale, in questo bisogna tener conto anche dell'edema perilesionale, che è sia citotossico che vasogenico.

Questo processo espansivo porterà anche alla formazione di ernie cerebrali.

Quindi un primo tipo di sintomo è quello derivato dalla **ipertensione endocranica**, con sintomi di vomito a getto, cefalea e papilla da stasi. Questo viene trattato prima di tutto con la rimozione della causa che l'ha provocato, e sintomatologicamente con l'uso di mannitolo e di cortisonici, oppure di furosemide. In condizione di emergenza può essere utile anche un drenaggio liquorale ventricolare esterno.

Altro tipo di sintomatologia è quella focale: è espressione della sede del tumore e l'evoluzione di essa esprime la velocità di accrescimento del tumore stesso. Ci sono alcune aree corticali silenti che non provocano una sintomatologia focale, come:

- Porzione anteriore del lobo frontale
- Lobo temporale dell'emisfero non dominante
- Corpo calloso

La sintomatologia può essere deficitaria o irritativa, e può comparire in maniera progressiva o ad esordio ictale (ad esempio in caso di una emorragia all'interno del tumore).

I sintomi delle varie aree corticali sono già stati discussi nelle sindromi corticali. Vediamo schematicamente la sintomatologia da compressione di altre zone.

| AREA | SINTOMO |
|-----------------------------|--|
| Talamo | <ul style="list-style-type: none"> • Disturbi motori per interessamento della capsula interna • Sindrome talamica (vedi sotto) • Segni extrapiramidali se viene interessato corpo striato |
| Base cranica | Frequenti segni di compressione dei nervi cranici. Sono soprattutto indicativi gli interessamenti del I nc, del chiasma e del seno cavernoso, per la loro sintomatologia con alto valore localizzatorio |
| Tronco dell'encefalo | Ipertensione endocranica per ostruzione al deflusso del liquor, sindromi alterne |
| Cervelletto | Per il verme, disturbi dell'equilibrio. Per gli emisferi, sindrome cerebellare |
| IV ventricolo | Segni di ipertensione endocranica e turbe neurovegetative in fase avanzata |

→ **Sindrome talamica**

- **Disturbi della sensibilità:** ipoestesia dell'emicorpo controlaterale soprattutto delle sensibilità profonde e combinate. Può essere accompagnato da iperpatia e dolore spontaneo sempre nell'emicorpo controlaterale (l'iperestesia si ha per stimoli che nell'altro emisfero non provocano dolore). I dolori possono essere anche spontanei, in genere riferiti agli arti inferiori.
- **Alterazione dei sensi specifici:** disturbi uditivi di tipo agnosico e iperpatico (suoni acuti provocano dolore), alterazioni del gusto e dell'olfatto sono più rari. Il corpo genicolato laterale se interessato da una emianopsia omonima controlaterale
- **Disturbi dello schema corporeo:** si possono avere anosognosia, anosodiaforia, sensazione di non appartenenza, illusioni di movimento e posizione per l'emisoma controlaterale.
- **Disturbi motori:** atassia di tipo sensitivo che si accentua con la chiusura degli occhi. Non è molto marcata, ed è probabilmente dovuta alla lesione delle fibre cerebello-talamiche ascendenti. Il danno delle connessioni con i nuclei della base è invece responsabili di movimenti di tipo coreico e atetosico, e di distonie che possono ad esempio "congelare" la mano in estensione interfalangea, flessione delle prime falangi e divaricazione delle dita (mano talamica)

- **Disturbi vegetativi:** alterazioni della vasomozione periferica e del trofismo cutaneo nell'emisoma controlaterale
- **Disturbi del linguaggio:** disartria sporadica e reversibile nelle lesioni del talamo dell'emisfero dominante, probabilmente a causa delle connessioni fra talamo e corteccia motoria.
- **Turbe psichiche:** lesioni bilaterali che coinvolgono la formazione mediana, si può avere una forma demenziale con apatia, indifferenza e disorientamento detta demenza talamica. Senza arrivare a questo sono possibili alterazioni dell'umore in senso positivo o malinconico, deliri paranoide e allucinazioni. E' probabile che sia il nucleo mediale dorsale che medi le informazioni limbiche e reticolari "filtrandole" alla corteccia prefrontale. Una sua assenza provoca un sovraccarico di stimoli emozionali.

In rapporto alla lesione topografica del talamo, si distinguono:

| SEDE | SINTOMI | CAUSA VASCOLARE |
|---|--|---|
| Posteriore laterale (Dejerine e Roussy) | Emiparesi transitoria, emianestesia e iberpatia , atassia e movimenti coreici, turbe vasomotorie | Arteria talamo-genicolata |
| Anteriore laterale | Tremore a riposo e intenzionale, movimenti coreici, mano talamica, occasionale paralisi dello sguardo. No disturbi sensibilità | Territorio del peduncolo inferiore |
| Talamica mediale | Turbe della termoregolazione, della motilità GE, del ritmo del respiro e disturbi psichici. Niente turbe motorie o sensitive | Lesioni della formazione mediale e paraventricolare |

Tumore neuroepiteliali

→ Gli **astrociti** sono cellule di supporto diffusi sia nella sostanza bianca che nella grigia, che hanno essenzialmente due funzioni:

- Attorno ai neuroni → **tamponi metabolici**, fornitori di substrati, detossificanti, isolanti elettrici
- Attorno ai vasi → **BBB**, controllando il flusso di molecole e substrati fra sangue, liquor ed encefalo

Di queste neoplasie esistono diversi sottotipi, di cui i principali sono discussi qui di seguito.

Astrocitoma pilocitico

Tumore benigno raro, spesso cerebellare, tipico dell'infanzia. E' circoscritto e composto da cellule bipolari (i pilociti) e un componente di astrociti neoplastici con scarsa componente fibrillare, lassi.

La sintomatologia è spesso quella cerebellare con aggiunta dell'ipertensione endocranica da ostruzione del IV ventricolo. Meno frequentemente si localizza al chiasma o agli emisferi, dando rispettivamente deficit visivi e accessi epilettici.

Asportazione e guarigione completa.

Astrocitomi di basso grado

Sono tumori dovuti alla trasformazione degli astrociti, che rimangono ben differenziati. Si distingue una forma fibrillare, una protopasmica e una gemistocitica, differenti poco dal punto di vista clinico.

Interessano la 5°-6° decade, sede **corticale**, con accrescimento lento ma invasivo che si estende alla sostanza bianca. Come esordio spesso da manifestazioni focali di natura convulsiva. Ha poco effetto massa poiché infiltra molto e quindi non sposta. La forma gemistocitica ha un potenziale notevole di trasformazione maligna.

L'asportazione chirurgica è spesso non risolutiva con una possibilità di recidive ad alta malignità. La radioterapia prolunga la sopravvivenza.

Astrocitoma anaplastico

Forma intermedia fra l'astrocitoma a basso grado e il glioblastoma, più grave. Tende alla transizione verso questa forma. Anche questo tumore è della 5°-6° decade e interessa tutte le sedi cerebrali, ma più spesso i lobi corticali e il corpo calloso (aspetto "a farfalla").

Glioblastoma

Forma grave di tumore gliale in cui le cellule sono francamente anaplastiche e disposte a palizzata attorno ad aree necrotiche. Il tumore è di origine astrocitaria, e spesso in mezzo alla massa neoplastica si trovano agglomerati di astrociti ancora riconoscibili.

Localizzazione ed epidemiologia come per l'astrocitoma anaplastico. Da sintomi focali in genere deficitari e rapidamente peggiorativi. Può dare crisi comiziali ma più raramente delle forme a basso grado, in quanto tende alla distruzione e non all'irritazione.

Alle neuroimmagini spicca la necrosi (densità variabile) e le caratteristiche di malignità dei margini.

Terapia

L'escissione chirurgica non è quasi mai risolutiva; si associa praticamente sempre la chemio e la radio combinate. Oggi si utilizza frequentemente per questo tumore la brachiterapia interstiziale con aghi di iodio o di iridio, ma solo per tumori inferiori a 5 cm.

Esiste anche la radiochirurgia stereotassica, ossia l'escissione effettuata da un sistema automatico che collima un fascio di fotoni o raggi gamma sul cranio sulla base delle informazioni ricevute da TC e RM. La collimazione alla profondità voluta permette di provocare la necrosi del tumore in maniera molto precisa e senza aprire la teca cranica. Per chi segue ER, Mark Greene che aveva questo tipo di tumore utilizzava questa terapia per arrivare alla fine della serie 8.

La chemioterapia viene fatta con vari agenti alchilanti, soprattutto derivati delle nitrosuree e cisplatino.

Infine l'immunoterapia, con somministrazione intracavitaria di sostanze immunostimolanti o di cellule immunitarie attivate, o ancora di ab specifici antitumore (immunoterapia passiva).

Oligodendrocitoma

Gli **oligodendrociti** sono le cellule che formano una guaina mielinica attorno agli assoni nella sostanza bianca e grigia nel SNC, e che vengono sostituite dalle cellule di Schwann nel SNP.

Costituiscono circa il 15-20% di tutti i gliomi (sono meno frequenti delle varie forme di astrocitoma), e più che altro si distribuiscono nella terza e quarta decade. I pazienti possono aver presentato problemi neurologici per vari anni (spesso il sintomo associato è la convulsione, in quanto si localizzano negli emisferi prevalentemente).

Prediligono la sostanza bianca dei lobi cerebrali.

Le cellule che lo compongono sono sferiche e ben delimitate, addossate l'una all'altra in una struttura "a nido d'api".

La sintomatologia è dominata da convulsioni, che come detto sono anche il sintomo d'esordio. La prognosi è decisamente migliore degli astrocitomi, con una sopravvivenza media di 5-10 anni, che è maggiore di quella delle forme più benigne di astrocitoma. Una prognosi peggiore ce l'hanno quelle forme con ampie aree necrotiche.

Glioma misto

Con questo termine si intende un tumore piuttosto raro (5% dei tumori intracranici) che è composto sia da astrociti che da oligodendrociti, mescolati o separati in aree distinte. Sono piuttosto maligni ma possono esistere anche in forme francamente anaplastiche

Ependimoma

Gli **ependimociti** sono cellule che rivestono i plessi ventricolari, mentre le **cellule dei plessi coroidei** sono cellule cubiche, strettamente correlate alle prime, che rivestono le aree dove viene prodotto il liquor: queste sono estroflessioni di capillari glomerulari molto fenestrati, che protrudono sul livello dell'ependima circostante, aggettando nel lume ventricolare, rivestite da un epitelio appunto cubico.

Dai plessi coroidei viene filtrato il liquor.

Si può dire che l'epitelio dei plessi coroidei sia una forma specializzata di cellule ependimali.

Può derivare anche dalle cellule ependimali del canale midollare spinale, anche se è oblitterato (specie negli adulti).

Assume aspetti anaplastici nel 10% delle forme primarie e nel 20% delle recidive, insorgendo nel giovane adulto o nell'adolescente.

Nelle forme più comuni la malignità non è elevata.

La disposizione caratteristica è quella a distribuzione radiale, periferica ai vasi o a strutture non vascolari (rosette).

Esiste anche il **subependimoma**, una variante più rara che è quasi esclusivamente intraventricolare e quindi provoca facilmente ipertensione endocranica occupando il IV ventricolo (dopo un lungo periodo di asintomaticità).

In genere tutti i tipi di ependimoma provoca occlusione degli spazi liquorali e idrocefalo ostruttivo, e di regola danno pochi altri sintomi prima. Dopo l'asportazione le recidive sono piuttosto frequenti, e non

correlate al grado del tumore. E' anche possibile la disseminazione del tumore lungo le vie liquorali e per questo motivo un trattamento radiante post chirurgico è la regola.

Papilloma dei plessi coroidei

Insorgono in tutte le aree dove sono presenti i plessi. E' costituito da papille ramificate di connettivo vascolare, ricoperte di epitelio cubico neoplastico. La variante maligna (carcinoma dei plessi coroidei) è tipica dell'infanzia, e se si trova nell'adulto è frutto di una metastasi.

La massima frequenza si ha nei bambini (nei ventricoli laterali), mentre negli adulti sono frequenti nel quarto ventricolo.

La clinica è idrocefalo, possibile **sia per ostruzione al deflusso che per aumento della secrezione del liquor**. Forse i **virus papova** hanno un ruolo eziologico.

L'asportazione chirurgica radicale è possibile e spesso con buona prognosi, se l'escissione non è radicale si associa radioterapia. E' utile spesso un drenaggio liquorale interno.

Tumori della serie neuronale

Molti tumori di origine neuronale contengono cellule di aspetto maturo: queste cellule possono essere la sola componente del tumore (**gangliocitomi**), oppure possono essere presenti anche commisture di cellule gliali (**gangliogliomi**). In questo caso la crescita è più rapida e la neoplasia più aggressiva, per via della tendenza della componente gliale a diventare francamente anaplastica.

I **gangliocitomi** sono masse ben circoscritte con calcificazioni focali e piccole cisti, in genere nel pavimento del terzo ventricolo. Le cellule neuronali neoplastiche sono disposti in ammassi, separati da uno stroma non molto cellularizzato.

I **gangliogliomi** assomigliano morfologicamente al tumore, di grado comparabile, formato dalla sola componente gliale dello stesso tipo (assomigliano ad un glioma di grado comparabile). In genere sono nel lobo temporale ed hanno una formazione cistica al loro interno. Le cellule gliali neoplastiche assumono un orientamento causale e sono organizzate in ammassi irregolari.

Le forme binucleate sono presenti spesso.

I **neuroblastomi cerebrali** sono rare neoplasie dei bambini, che insorgono negli emisferi ed hanno comportamento aggressivo. Come il **neuroblastoma periferico (→)** hanno piccole cellule indifferenziate e rosette di Homer-Wright.

I **neurocitomi centrali** sono invece neoplasie neuronali non anaplastiche, in corrispondenza dei ventricoli, ma ad origine neuronale. Le cellule sono regolari ed omogenee. E' del tutto benigno.

Il **tumore disembrionoplastico neuroectodermico** è una neoplasia dell'infanzia ben differenziata, che provoca essenzialmente convulsioni ed ha ottima prognosi dopo resezione chirurgica. E' una forma mista, gliale e neuronale, e si localizza in genere dentro la corteccia. Presenta aree degenerate cistiche, associazione frequente con aree di displasia della corticale encefalica, crescita di tipo nodulare e presenza di "neuroni galleggianti" ben differenziati in un lago di fluido ricco di mucopolisaccaridi.

Medulloblastoma

Tumore infantile ad insorgenza esclusivamente cerebellare. Altamente indifferenziato, si localizza nella linea mediana del cervelletto, mentre a volte negli adulti è possibile una localizzazione laterale. Crescendo, può ostruire il deflusso del liquor dal quarto ventricolo e provocare idrocefalo.

Deriva da tessuto neuroectodermico primitivo del cervello fetale, e insorge soprattutto nella 1°-2° decade di vita. E' nettamente infiltrante e invade spesso il tronco dell'encefalo: inoltre tende a disseminarsi lungo le vie liquorali. E' formato da ammassi di cellule molto addensato, con possibilità di espansione verso l'esterno di tralci fibrosi dai quali poi hanno origini successivi ammassi periferici.

Da una intensa reazione desmoplastica e molto rapidamente provoca idrocefalo ostruttivo. Nel bambino inoltre sono comuni cefalea, rigidità nucale e atassia troncale.

Non sempre è possibile l'asportazione chirurgica, e la recidiva è la regola, specie per via della disseminazione liquorale. Tuttavia la sopravvivenza è buona perché il tumore è piuttosto radiosensibile (panirradiazione del nevrasso).

La chemio aggiunge poco.

Tumori dei nervi cranici

Neurinoma

Tumore capsulato, a volte cistico, originato dalle cellule di Schwann. Ne esistono di due tipi, uno con aree di elevata densità cellulare, uno con cellule meno fitte e piene di lipidi.

Il neurinoma è istologicamente benigno, a lento accrescimento e non invasivo.

Insorge nella 5°-6° decade, e interessa soprattutto il nervo acustico, sviluppandosi poi nell'**angolo ponto cerebellare**.

Talvolta quindi si definisce **tumore dell'angolo ponto-cerebellare** un neurinoma dell'acustico, forma più frequente. Raramente infatti il tumore si localizza in altri nervi cranici, e comunque sempre al di fuori dell'encefalo.

Soltanto nella neurofibromatosi si trovano neurinomi bilaterali dell'acustico.

L'origine è come detto sempre extraencefalica, per il fatto che le cellule di Schwann non si trovano dentro l'encefalo: insorge di regola da uno dei rami vestibolari a livello del meato acustico interno.

Dal punto di vista sintomatologico si ha quindi una successione di sintomi che dipendono dalla crescita del tumore:

| AREA INVASA | SINTOMI |
|--|--|
| Fibre vestibolari | Fase iniziale di compenso, successivamente modesti sintomi vertiginosi |
| Fibre cocleari | Ipoacusia mista (ossea e aerea) maggiore per i toni acuti con deficit di ricezione della parola, riflessi acustici assenti o ritardati, aumento di latenza dei PEA |
| Angolo ponto-cerebellare (fibre del VII e del V) | Nonostante sia interessato prima il VII, i sintomi più precoci sono quelli trigeminali, e solo successivamente si ha una paralisi faciale periferica |
| Angolo ponto-cerebellare (fibre del IX, X, XI) | Disfagia, disfonia, paralisi faringea, paralisi del ricorrente vagale |
| Dislocazione dell'emisfero cerebellare omolaterale, spostamento del tronco | Atassia e segni di compressione troncoencefalica |
| Occlusione del IV ventricolo e dell'acquedotto | Idrocefalo occluso |

Molto raramente si arriva a questi livelli, e di solito una ipoacusia mista insorta subdolamente in maniera unilaterale è sufficiente a far scattare il sospetto e a fare una TC.

La rimozione chirurgica radicale è la tecnica di elezione, ma deve essere precoce se si vogliono evitare complicazioni come la paralisi iatrogena del facciale, frequente su tumori di dimensioni ampie.

Recentemente questo problema si è parzialmente superato con la radiochirurgia stereotassica (specie in paziente in età avanzata e presenza di tumori residui o in posizioni difficili).

Dopo la chirurgia di regola non si ha recidiva

Tumori delle meningi

Meningioma

Tumore benigno, composto da cellule epiteliali della aracnoide, che ha diverse varianti istologiche ma comuni caratteristiche cliniche. Esiste una forma anaplastica, con aspetti di franca malignità e clinica infiltrativa, ma anche questo se asportato radicalmente tende alla guarigione completa.

Esistono forme meningoteliali (quasi solo cellule) o fibrose (fasci di cellule fusiformi). Originano dall'aracnoide ma è costante l'interessamento della dura madre che viene invasa da proliferazioni tumorali; questo quadro è detto **meningimatosi diffusa**. Inoltre le strutture ossee adiacenti alla dura invasa hanno

alterazioni sia di tipo invasivo (osteolisi) che reattivo (esostosi). L'infiltrazione ossea è frequente soprattutto nel pavimento delle fosse craniche.

Dalla parte parenchimale, invece, l'infiltrazione del cervello avviene solo in fasi avanzate, ossia dopo molto tempo perché il tumore è lento: quindi nella maggioranza dei casi ci sarà una sintomatologia compressiva.

Sono tumori diffusi nel complesso formando il 20% dei tumori intracranici. Ricorrono nella 4°-6° decade e F/M 2:1. Possono essere anche multipli, soprattutto se associati alla neurofibromatosi.

Nel 90% dei casi sono sopratentoriali, specie nella fossa anteriore. La sintomatologia è compressiva con segni deficitari o comiziali, in rapporto alla localizzazione. L'edema perilesionale è frequente, ma l'ipertensione endocranica no.

L'asportazione chirurgica risolutiva è spesso possibile, anche se alcune localizzazioni la rendono difficile. Le recidive non sono rare, e anche se si tratta di tumori benigni in caso di residuo postoperatorio è autorizzato l'uso della terapia radiante (di regola nelle forme anaplastiche).

L'evento più frequente dopo il trattamento è la guarigione definitiva; le recidive complessivamente si hanno nel 15% delle asportazioni totali.

Emangioblastoma

Raro tumore ben demarcato, a componente vascolare e a volte cistica, tipicamente connesso con le meningi sottili, che si trova in associazione alla malattia di Hippel-Lindau, specie nella 4° decade e negli emisferi cerebellari.

Le cellule tumorali sono organizzate in isole circondate dai capillari. Clinicamente da spesso una sindrome cerebellare dopo un esordio con una insidiosa cefalea nucale. Poiché la componente cistica si espande rapidamente, può dare precocemente ipertensione endocranica.

Si diagnostica bene con TC (cisti) e angiografia (componente vascolare). L'asportazione chirurgica radicale è spesso possibile, altrimenti si procede con la radio (anche per localizzazioni multiple).

La guarigione è la regola per la chirurgia radicale, mentre la ripresa di crescita avviene sempre nelle asportazioni parziali, dopo 5 anni.

Linfomie tumori emopoietici

Il **linfoma** è nell'encefalo rappresentato praticamente solo da forme NH. Il **linfoma encefalico primitivo** è raro, costituisce il 2% delle localizzazioni extranodali dei linfomi, e solo l'1% dei tumori intracranici.

Sono invece molto comuni nei malati di AIDS. Spettro d'età ampio, con frequenza crescente dopo i 60 anni.

Per **primitivo** si intende distinto dalle forme di interessamento secondario del SNC da parte dei LnH, ad insorgenza extracranica. Questo è un evento raro, e abbastanza occasionale.

Viceversa, il linfoma encefalico primitivo molto raramente si diffonde fuori dal cranio, come già ricordato.

Sono per lo più linfomi **B**, che nei pazienti AIDS contengono **sempre il genoma di EBV**.

Aggressivo, scarsa risposta alla chemio, in relazione ai linfomi periferici.

La localizzazione è prevalentemente emisferica cerebrale, interessa tutte le fasce di età, soprattutto gli immunodepressi nei quali tende ad essere multifocale.

La sintomatologia dipende dalla sede. Il trattamento chirurgico è spesso insufficiente e si associa a radio e chemio. Tuttavia la prognosi è spesso infausta.

Accanto al linfoma esiste anche il **plasmocitoma**, che tuttavia non rappresenta un tumore intracranico poiché spesso si localizza sulle meningi, ma da sintomi da compressione.

Cisti

Cisti epidermoide e cisti dermoide

Sono neoplasie benigne rare, che originano da inclusioni ectodermiche secondarie a embriogenesi imperfetta.

Le cisti epidermoidi sono, nel cranio, 10 volte più frequenti di quelle dermoidi. La differenza è che le prime sono costituite da epitelio cutaneo e tessuto connettivo (tipiche della 5° decade di vita), le seconde hanno anche annessi cutanei come follicoli piliferi e le ghiandole sudoripare (tipiche dell'infanzia e adolescenza).

Le epidermoidi crescono nelle cisterne subaracnoidee e nella base cerebrale (**possono anche interessare l'angolo ponto-cerebellare assieme ai neurinomi**), mentre le dermoidi prediligono la linea mediana. Entrambi i tipi crescono per compressione senza invadere il parenchima nervoso, e occupano progressivamente gli spazi cisternali dove hanno origine.

La sintomatologia, dipendente dalla sede, è compressiva e a volte si può avere idrocefalo occlusivo.

L'asportazione chirurgica è a volte difficile per via di tenaci aderenze, e se non è completa sono frequenti le recidive. Non sono sensibili alla radioterapia.

Cisti colloidali

Neoplasie rare benigne, che si trovano quasi solo nella porzione anteriore del III ventricolo. Si pensa che possano originare a residui neuroepiteliali nella fase embrionale di formazione del diencefalo. Colpiscono fra 30 e 50 anni.

Sono capsule con strato interno epiteliale e connettivo all'esterno, che in genere tendono ad occludere o i forami di Monro o l'acquedotto di Silvio.

La sintomatologia è ingravescente, con frequenti remissioni e riesacerbazioni, per via di un meccanismo a valvola che provoca un progressivo aumento della PIC.

La guarigione è la regola dopo rimozione chirurgica. Può essere necessaria una derivazione stereotassica.

Tumori della regione della sella turcica

Sono rappresentati dagli adenomi ipofisari e dai craniofaringiomi. Sono rispettivamente il 5 e 2,5% dei tumori intracranici primitivi. Esiste anche il carcinoma dell'ipofisi, ma è decisamente raro.

Gli adenomi ipofisari sono tumori originati dalle cellule funzionanti dell'adenoipofisi, e si distinguono non più in base alle caratteristiche istologiche come in passato, ma in relazione all'attività endocrina. Anche la sintomatologia di questi tumori è in primo luogo dominata dalla funzione ormonale.

Circa il 70% sono clinicamente funzionanti. Dal punto di vista neurologico i principali sintomi sono quelli di natura compressiva del chiasma (accrescimento soprasellare), con deficit campimetrici, e del seno cavernoso (in fase tardiva) con oculoplegia e deficit oculomotori. Sintomi di questo tipo si hanno soprattutto nelle forme non funzionanti, altrimenti la sintomatologia clinica impone la resezione chirurgica anche in assenza di sintomi compressivi.

I craniofaringiomi invece sono più maligni, originati da residui embrionali dell'ectoderma primitivo che si estroflette a formare l'ipofisi. La sede tipica è vicino all'infundibolo ipofisario, e crescono prevalentemente in direzione soprasellare, interessando l'ipotalamo, il pavimento del terzo ventricolo e le aree basali del lobo frontale. Solo nel 10% dei casi crescono verso la sella.

In entrambi i casi, escludendo i sintomi endocrini, la sintomatologia d'esordio è diversa nell'adulto e nel bambino: nel primo si ha spesso un esordio con deficit campimetrici chiasmatici, nel bambino più spesso idrocefalo per occlusione dei forami di Monro.

La radiologia è essenziale, identificando variazioni morfologiche della sella turcica (adenomi) o erosioni del dorso della sella (craniofaringiomi).

La TC e RM è risolutiva.

Gli adenomi ipofisari possono essere trattati clinicamente per correggere lo squilibrio endocrino finché però non hanno effetti compressivi sulle strutture nervose circostanti, nel qual caso il trattamento è chirurgico, specie in presenza di sintomi visivi.

Alternativa alla chirurgia è il trattamento radiante, almeno in parte efficace.

I craniofaringiomi si trattano solo chirurgicamente, e può essere necessario il drenaggio del liquor.

Tumori della regione pineale

Sono molto più diffusi nella popolazione orientale (7% dei tumori primitivi intracranici contro l'1% dell'occidente).

Possono derivare dalle cellule della linea germinale (più frequente è il **germinoma**), da quelle epiteliali (**pinealoma o pineocitoma**) e da altre linee (**pineoblastoma**).

Il germinoma è identico al seminoma del testicolo, è composto da cellule uniformi, con grandi nuclei e grande citoplasma chiaro. Spesso infiltrato da linfociti.

Il pinealoma è un tumore differenziato con elementi disposti in strati, rosette o lobuli, e separati da una sottile trama connettivale.

Il pineoblastoma è invece un tumore maligno con quadro istologico simile al medulloblastoma.

La sintomatologia clinica, in rapporto alla compressione delle strutture circostanti, riguarda soprattutto i collicoli superiori e l'area pretettale, con caratteristici segni oculari che prendono il nome di sindrome di Parinaud.

La compressione dell'acquedotto di Silvio e del III ventricolo finiscono quasi sempre per provocare idrocefalo.

Infine, nelle fasi avanzate, l'estensione al diencefalo può portare:

- Sindrome talamica
- Deficit motorio (capsula interna)
- Riduzioni campimetriche (radiazioni ottiche)

Il germinoma in particolare ha una particolare tendenza alla diffusione lungo le vie liquorali, e può metastatizzare anche se raramente ad altri distretti corporei (è uno dei pochissimi tumori intracranici che lo fa), per via ematica.

La definizione dell'oncotipo deve essere fatta o con marker tumorali o con a biopsia (spesso molto difficile).

I marker più comuni sono:

- Germinoma → beta-HCG, alfaFP, ALP
- Pineoblastomi → spermidina, putrescina
- Pineocitoma → diminuzione dei livelli sierici di melatonina

Il trattamento, differente a seconda dell'oncotipo, si basa sulla riduzione dell'idrocefalo, asportazione radicale dei tumori benigni (pineocitoma), riduzione chirurgica e protocollo radio-chemioterapico adeguato per i tumori maligni. I germinomi e i pineoblastomi sono molto radiosensibili.

Metastasi

Sono il 60% dei tumori intracranici; ¼ dei tumori primitivi extracranici da metastasi all'encefalo lungo il suo decorso.

La sintomatologia di una lesione metastatica dipende principalmente dalla sede. Sebbene tutti i distretti encefalici possano essere interessati, sono più frequentemente colpiti gli emisferi cerebrali e il cervelletto, seguiti dal tronco.

I tumori che più frequentemente metastatizzano all'encefalo sono i carcinomi, specie del:

- Polmone
- Mammella
- Intestino
- Rene
- Melanoma

In genere le metastasi sono sferiche, e nel 50% dei casi singole.

Indicazioni alla resezione chirurgica delle metastasi sono:

- Singolarità
- Buon trattamento del tumore primitivo (o non individuazione del tumore stesso)
- Basso rischio operatorio

Dopo la chirurgia di norma è importante il trattamento radiante ed eventualmente chemio, a seconda del tumore, per eradicare le micrometastasi spesso presenti.

Se le lesioni sono multifocali in genere si utilizzano protocolli di radio e chemio combinate.

22.2 FAMILIARI

Sono disordini ereditari, chiamati anche **sindromi neurocutanee**, caratterizzate dallo sviluppo di **amartomi** e **neoplasie**, possibili in tutti i tessuti, ma soprattutto a carico del SNC e della cute.

Sono quasi tutte delle sindromi tumorali familiari con trasmissione autosomica-dominante.

Neurofibromatosi tipo 1

La NF1 è caratterizzata dalla presenza di:

- **Neurofibromi**
- **Gliomi del nervo ottico**
- **Meningiomi**
- **Noduli di pigmento nell'iride (noduli di Lisch)**
- **Macchie cutanee iperpigmentate (macchie caffelatte)**

Una delle più comuni malattie genetiche, associata alla **mutazione di un gene localizzato in 17q11.2**, che produce una proteina chiamata **neurofibromina**.

I tumori propri della NF1 sono identici a quelli sporadici, ma insorgono tutti insieme nei pazienti portatori della malattia, e hanno una notevole tendenza alla trasformazione maligna.

La proteina anomala ha un ruolo nel regolare la trasduzione dei segnali, agendo come oncosoppressore. Esistono molte mutazioni di questo gene, ma non sembrano essere in relazione a particolari fenotipi clinici.

Neurofibromatosidi tipo2

Malattia autosomica dominante in cui i pazienti sviluppano:

- **Schwannomi acustici bilaterali**
- **Meningiomi multipli**
- **Gliomi**
- **Ependimomi del midollo spinale**

Ci possono essere anche parecchie lesioni non neoplastiche, come l'**iperplasia delle cellule di Schwann** nel midollo spinale, **amartia gliale**, (raccolte microscopiche di ammassi gliali in localizzazioni atipiche), ed altre anomalie iperplastiche di componenti cellulari del SNC.

Molto rara (1:40-50,000), deriva da una mutazione sul 22q12. Esistono, a differenza della NF1, alcune correlazione fra il tipo di mutazione e i fenotipi clinici. La proteina interessata si chiama **merlina**.

Sclerosituberosa

Sindrome autosomica dominante con sviluppo di **amartomi** e **neoplasie benigne del SNC**.

Sono gli **amartomi del SNC** che presentano caratteristiche di rilievo, essendo principalmente identificabili come **tuberosità corticali**.

Possono essere presenti anche molte lesioni parenchimali (cisti e angiomiolipomi a carico di rene e pancreas, amartomi retinici, miomi polmonari e cardiaci) e cutanee (angiofibromi, ipopigmentazioni "a foglia di frassino", ispessimenti duri localizzati) e **fibromi subungueali**.

La patogenesi genetica è incerta.

MalattidiVon HippelLindau

Autosomica dominante, da **tendenza allo sviluppo di tumori caratteristici negli emisferi cerebellari e nella retina**, meno comunemente nel tronco e nel midollo.

Inoltre ci possono essere **cisti pancreatiche, epatiche e renali**. Nel rene si associa molto **allo sviluppo di carcinoma a cellule renali**.

Frequenza variabile fra 1:30 – 1:40,000 **a seconda delle popolazioni**.

Mutazione di un oncosoppressore (3p25-26)

Associazione anche con **feocromocitomi surrenali**.

I tumori tipici del SNC presenti in questa malattia sono gli **emangioblastomi capillari cerebrali**. Essi sono neoplasie altamente vascolarizzate, costituite da noduli nel contesto della parete di **grosse cisti a contenuto liquido**. A volte, l'associazione con la cisti non si verifica.

La popolazione cellulare, varia e non caratterizzata, è dispersa in una fitta rete di delicati capillari a parete sottile

22.3 TUMORI MIDOLLARI E VERTEBRALI

Indipendentemente dal tipo e dalla sede, tutti i tumori del rachide hanno un effetto compressivo e invasivo sul midollo che porta alla sua distruzione.

Ne consegue una sindrome da compressione midollare e radicolare con caratteristiche varie, che dipendono dalla sede e dalle modalità di accrescimento del processo espansivo, e quindi la semeiotica neurologica è di grande valore localizzatore.

Alcuni sintomi sono suggestivi di una localizzazione endomidollare o vertebrale:

| VETREBRALE | ENDOMIDOLARE |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Dolore radicolare• Sindrome di Brown-Séguard | <ul style="list-style-type: none">• Disturbi della motilità tipo II motoneurone• Disturbi della sensibilità termico-dolorifica• Disturbi della sensibilità tattile che risparmiano i segmenti più caudali¹⁰ |

Le possibili alterazioni sintomatologiche sono quelle di una sindrome spinale variabile a seconda della circostanze.

Oltre alle tecniche convenzionali di diagnosi (RX, TC, RM soprattutto), si possono utilizzare con efficacia per la diagnosi di questi tumori delle tecniche di angiografia midollare, mielografia (introduzione del mezzo di contrasto nel liquor) ma si usano poco.

Importante invece la diagnostica di elettroencefalografia per monitorare l'estensione del processo tumorale e valutare il grado di compromissione midollare, in maniera niente affatto invasiva.

Tumori vertebrali

Tutti i tipi di tumori ossei possono interessare le vertebre. Tuttavia nella maggioranza dei casi il rachide lombare subisce metastasi (da carcinomi mammario, polmonare, prostatici). Spesso una metastasi vertebrale è il primo segno di una neoplasia carcinomatosa. La maggior incidenza si ha fra T4 e T11.

Successivamente in frequenza ci sono i mielomi, e in seguito gli osteosarcomi.

I tumori benigni sono l'osteoma, gli angiomi dei corpi vertebrali.

La sintomatologia dipende sia dall'accrescimento nello spazio vertebrale (compressione di midollo e radici) e dal crollo della vertebra con deformazione del profilo della colonna e compressione improvvisa e devastante delle strutture nervose.

Spesso il primo sintomo è il dolore, locale, somatomerico, localizzato al dorso (in un soggetto con carcinoma noto questo induce forte sospetto di metastasi alla colonna).

Successivamente insorgono i sintomi radicolari e midollari (prima piramidali), in quest'ordine.

La diagnosi è radiologica, ed è di aiuto anche la scintigrafia ossea. Il trattamento chirurgico elettivo è indicato nella maggior parte di metastasi singola e nei tumori primitivi: il crollo vertebrale pone una indicazione di urgenza, anche solo palliativa.

Il provvedimento chirurgico deve essere rapido perché una paraplegia da compressione dopo alcuni giorni non è più risolvibile.

Trattamento radiante si fa nei tumori di tipo linfocitico (mielomi e linfomi).

Tumori extradurali

Si trovano all'esterno della dura una piccola parte dei meningiomi intrarachidei, ma anche altri tumori che occasionalmente si sviluppano all'esterno della dura, come i neurinomi; i più frequenti tumori extradurali sono comunque quelli metastatici, che tendono ad assumere una disposizione periferica circondando la dura a manicotto, e comprimendo progressivamente le strutture circostanti.

Inizialmente si hanno dolori localizzati; se il tumore è maligno i deficit neurologici si hanno rapidamente e precocemente, specie quelli motori.

La TC con mezzo di contrasto anche se indicativa può non essere risolutiva ed è meglio la RM. Il trattamento è chirurgico, e anche se non risolutivo è importante migliorare la compressione nel midollo.

¹⁰ Ricordare la disposizione somatotopica delle fibre nei fasci spinali: lesioni centrali interessano prima le fibre più craniali

Tumori intradurali extramidollari

Ossia nello spazio fra la dura e il midollo.

Meningiomi e neurinomi (50%), metastasi, disseminazione lungo le vie liquorali di tumori come i germinomi e i medulloblastomi del cranio.

I meningiomi insorgono per lo più nel segmento toracico, nell'area anteriore e laterale dello spazio perimidollare.

I neurinomi originando dalle cellule di Schwann presuppongono sempre un interessamento radicolare, e si accrescono o solo verso l'interno (80% dei casi) o in entrambe le direzioni con aspetto a clessidra attorno al forame vertebrale.

La sintomatologia per tutti questi tumori è a lenta evoluzione. Inizialmente si ha un dolore sordo, a disposizione radicolare (specie nei neurinomi), oppure diffuso e subire variazioni con il movimento (specie nei meningiomi).

L'interessamento radicolare si accompagna a disestesie, deficit motori segmentali soprattutto legati alla compressione sulle corna midollari, e quindi di natura da sindrome del primo motoneurone, con paresi ipertonica e ipereflessia. Talora si associa atassia cerebellare per la compressione delle vie spino-cerebellari. Raramente, in una localizzazione antero-laterale, compare anche sindrome di BS.

Tutti questi deficit insorgono progressivamente: se si ha un danno ad insorgenza improvvisa, allora questo è un segno sfavorevole che indica una occlusione vascolare acuta e il recupero funzionale, anche dopo l'asportazione del tumore, è minimo o impossibile.

La TC e la RM sono le metodiche diagnostiche principali, mentre il trattamento di elezione è quello chirurgico. Trattandosi spesso di tumori benigni, la prognosi è ottima, soprattutto se non sono intervenute complicazioni vascolari, e il recupero funzionale è funzione della precocità dell'intervento chirurgico.

La recidiva, poco frequente, può essere trattata di nuovo chirurgicamente. Si usa la radio per la disseminazione discendente dei tumori encefalici lungo il liquor.

Tumori intramidollari

Ependimoma e astrocitoma sono i più presenti, ma anche molti altri tipi di tumori del SNC possono essere a localizzazione midollare.

L'ependimoma, il più frequente, è in genere nel tratto cervicale, con caratteristiche spesso non infiltrativo e degenerazione cistica frequente. Gli astrocitomi sono invece in genere infiltranti, e a volte francamente anaplastici.

La sintomatologia concentrazione molto varia e la diagnosi può avvenire spesso in fase avanzata di malattia. In genere il primo sintomo è il dolore, con caratteri vaghi e fuorvianti (saltuario, simile ad una banale mialgia, con lunghe remissioni).

Solo in fase avanzata il dolore può essere metamerico.

Talora il dolore è del tutto assente, e i primi sintomi sono disestesie nei dermatomeri dell'estensione midollare (siamo qui in fase già molto avanzata).

I deficit motori da compressione del I motoneurone sono rari e tardivi, e anche il deficit di sensibilità con dissociazione siringomielica, che sarebbe indicativo, è in realtà raro.

I deficit neurologici si rendono manifesti e ben definiti solo nelle fasi avanzate: naturalmente più sono tardivi più progrediscono in fretta, in relazione alla crescita del tumore.

La rapida accentuazione o comparsa può anche essere indice di una emorragia nel contesto del tumore.

La Tc è di scarso ausilio e anche la RM non è risolutiva: all'RX si possono rilevare aumenti della distanza fra i peduncoli vertebrali, indice di una massa espansiva (indicativo ma non frequente).

La terapia è la chirurgia, ma le possibilità di resezione completa sono poche specialmente per quei tumori di natura diffusa, come gli astrocitomi.

Spesso il miglioramento dopo l'intervento è minimo, e sarebbe necessaria una diagnosi precoce che però è molto difficile.

Tumori della cauda equina

Sono nella grande maggioranza dei casi ependimomi e neurinomi. In un modo o nell'altro, entrambi finiscono per interessare più fili della cauda equina.

L'esordio si manifesta generalmente con dolori localizzati e irradiati agli arti inferiori, e il dolore non è specifico, ma può insorgere di notte, improvvisamente nei cambi di posizione...

I deficit neurologici sono rappresentati soprattutto da disturbi sfinterici e motori di tipo prevalentemente periferico, in fase piuttosto tardiva.

La comparsa improvvisa dei deficit, da emorragie intratumorali, è rara.

Il trattamento chirurgico è piuttosto difficile che sia radicale soprattutto per via del ritardo diagnostico. I neurinomi sono più ragionevoli visto che tendono ad aderire a strutture circostanti senza inglobarle. La radiazione si usa nelle situazioni di asportazione chirurgica incompleta.

CAP 23 MALATTIE MUSCOLARI E MIASTENIA

Le malattie muscolari in genere si caratterizzano dall'avere sintomi negativi e positivi.

| SINTOMI NEGATIVI | SINTOMI POSITIVI |
|---------------------------|--|
| Debolezza Stancabilità | Dolore Contratture Irrigidimento Miotonie |

23.1D ISTROFIE MUSCOLARI

Malattie eterogenee in cui l'aspetto comune è la degenerazione e distruzione delle fibrocellule muscolari, con progressiva necrosi e diminuzione di numero delle fibre.

DistrofiaX-linked

Il gene mutato è localizzato nel cromosoma X e la trasmissione è diaginica (maschi sempre colpiti, femmine colpite solo se omozigoti, altrimenti portatrici).

Distrofia muscolare di Duchenne

1/3500 nati maschi, prevalenza 5/10⁵. Si esprime nelle femmine Turner (X0), nelle portatrici manifeste (in misura molto piccola) e nei rari casi di femmine nate da madre portatrice e padre malato.

Il gene è in Xp21 (banda 21 braccio lungo cromosoma X). Ed è un grosso gene responsabile della produzione della distrofina, proteina che assieme ad altre molecole agisce come legame fra il citoscheletro della fibra muscolare e la sua membrana. La sua disfunzione provoca l'assenza del prodotto genico, quindi instabilità della membrana e quindi la necrosi progressiva delle cellule muscolari.

2/3 dei casi sono familiari, 1/3 dovuto a mutazioni sporadiche.

→ **Clinica**

Dal punto di vista clinico la malattia inizia verso il terzo anno di vita con interessamento prima del cingolo pelvico e poi di quello scapolare. Si ha difficoltà nella deambulazione, nel salire le scale, e frequenti cadute. L'andatura è "anserina", cioè accentuazione della lordosi lombare e protrusione addominale.

Tipicamente il bambino, per alzarsi da terra, esegue una sequenza motoria patognomica (si dice che "si arrampica su sé stesso") con rotazione in posizione prona, inginocchiarsi con le mani appoggiate al suolo, e raddrizzare il tronco applicando le mani prima sulle gambe, poi sulle ginocchia, sulle cosce.

Spesso è presente ingrossamento dei polpacci o dei deltoide, detta "pseudoipertrofia", dovuta sia ad un tentativo di compenso della perdita di fibre (vera ipertrofia) che da una sostituzione delle stesse con adipe e connettivo.

Il decorso è rapidamente progressivo con incapacità di camminare verso i 10-12 anni. La fisioterapia è importante perché con l'immobilizzazione si possono verificare alterazioni scheletriche, contratture muscolari, e deformità articolare.

L'atrofia muscolare è diffusa, e l'aspetto può essere cachettico (ma è presente, nel contempo, una tendenza all'obesità per l'annullamento dell'attività fisica).

Nelle fasi successive, non precocemente, inizia un interessamento cardiaco della malattia, che provoca aritmie e difetti di conduzione (caratteristiche onde R di grandi ampiezza nelle derivazioni destre e onde W profonde nelle derivazioni sinistre).

In fase avanzata è presente una condizione di insufficienza cardiaca che, assieme all'ipertensione, alle complicanze polmonari e renali provoca la morte in genere fra la 2° e la 3° decade di vita.

→ **Diagnosi**

La determinazione della CPK e l'EMG sono i due esami non invasivi di elezione, associate in caso di positività alla conferma tramite biopsia muscolare.

Tuttavia la CPK, con i suoi valori anche al di sopra delle 10000 UI, è estremamente indicativa all'esordio, ma poi tende a scendere fin quasi alla norma negli stadi avanzati.

La biopsia tuttavia è il solo esame di conferma: si osservano:

- Fibre di varie dimensioni, fibre basofile e fibre opache contratte associate in gruppi

- Fibrosi sostitutiva
- Necrosi e miofagia
- Fibre ialine, frammiste a fibre necrotiche e in rigenerazione (patognomonico)

L'EMG dimostra alterazioni da miopatia, con potenziali spontanei di fibrillazione originate sia da fibre denervate che da fibre in rigenerazione.

E' importante lo screening per evidenziare portatrici sane della malattia. Si fa spesso uno screening epidemiologico che indica le portatrici obbligate come quelle con un figlio affetto e precedente storia familiare positiva, e si aggiunge il dosaggio di CPK, EMG e biopsia.

Oggi tutto è molto più semplice con l'analisi genetica in soggetti a rischio e nel sangue fetale, e l'accuratezza raggiunge il 100%.

Altra tecnica è l'immunofluorescenza con marker per la distrofina nella biopsia muscolare: la presenza di fibre senza distrofina è un marker di portatore.

Non esiste una terapia risolutiva se non quella di supporto, che migliora la qualità di vita e in parte anche la quantità.

Distrofia muscolare di Becker

E' determinata da mutazioni dello stesso gene della distrofia di Duchenne, ma in questo caso la proteina non è assente, bensì alterata e quindi meno stabile. Ciò provoca una diminuzione dei livelli di distrofina nelle fibre poiché questa viene facilmente degradata.

Il tipo di eredità è simile alla DMD, ma meno frequente (1:10).

L'esordio è tardivo, fra i 5 e i 25 anni, con disturbi simili alla DMD; ma l'evoluzione è lenta, e l'invalidità viene raggiunta anche dopo 25 anni dall'insorgenza dei sintomi. Le lesioni cardiache sono meno frequenti e meno gravi, per cui la durata della vita può anche non subire significative variazioni: tuttavia in alcune famiglie geniche l'interessamento del cuore è molto più grave.

La differenza fra questa forma e la distrofia dei cingoli, oltre che la genetica, è la diversa distribuzione dei sintomi sul piano clinico.

Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss

Miopatia progressiva X-linked, con esordio fra 5 e 15 anni di età, caratterizzata da:

- Precoci contratture in flessione al gomito ed accorciamento del tendine d'Achille, tale da costringere alla sua resezione
- Ipostenia e ipotrofia bilaterali, simmetriche e lentamente progressive, con distribuzione predominante all'omero e al perone
- Difetti di conduzione cardiaca
- Biopsia muscolare patologica e CPK modestamente aumentata, EMG in genere positivo

Il gene coinvolto è associato in linkage disequilibrium con quelli della cecità per i colori e quello del fattore VIII coagulazione.

Distrofie autosomiche recessive

Distrofia dei cingoli

Forma progressiva più benigna della DMD, con inizio indifferente agli arti inferiori o superiori, e risparmio della muscolatura facciale. Esordisce nella 2°-3° decade o anche più tardi. Il gene responsabile è nel 15q, ma esistono anche forme sporadiche e rare aut dom.

A seconda della sede di esordio, esistono le forme pelvi-femorale e scapolo-omerale. In entrambe, con il tempo, il deficit si estende all'altro cingolo

La prima è più frequente, la seconda più benigna (la vita è bastarda...)

A differenza della DMD, non si verificano ipertrofie iniziali, e le contratture, sebbene rare in fase precoce, compaiono rapidamente quando il paziente non è più in grado di camminare, e scompaiono anche i riflessi profondi.

Di solito non si ha interessamento cardiaco o intellettivo; l'invalidità colpisce la 4° decade e la durata della vita è ridotta.

La CPK aumenta solo nelle fasi iniziali, e l'EMG è positivo per un quadro di miopatia, talora misto. Alla biopsia ci sono alterazioni non specifiche

Distrofia aut rec grave dell'adolescenza

Forma tipica del Nord Africa e del Medio Oriente, provocata dall'assenza di una proteina associata alla distrofina (50-DAG). Uno dei difetti genetici che la provocano è nel 13q12, ma ci sono altri geni.

Esordisce fra i 3 e 12 anni, in entrambi i sessi con sintomi simili alla DMD, ed ha rispetto a questa un decorso meno aggressivo.

Il deficit è prevalentemente tronco e agli arti prossimali, risparmiando i muscoli cranici. C'è ipertrofia dei polpacci all'inizio, aumento della CPK e quadri istologici e EMG simili alla DMD.

La perdita della capacità di camminare si ha a 12-25 anni.

Distrofie muscolari "congenite"

Sono un gruppo eterogeneo di distrofie aut rec accomunate dal fatto di dare dei sintomi già alla nascita, decorso clinico variabile e quadro istologico tipico delle distrofie muscolari progressive.

Si riscontra già una riduzione dei movimenti fetali, e alla nascita il bambino ha una marcata ipotonia e atrofia muscolare, deficit di forza simmetrico e prossimale, e contratture muscolari diffuse (che a volte si presentano più tardi).

La malattia non risparmia i muscoli del volto e in genere entro l'inizio dell'adolescenza si ha la morte per insufficienza ventilatoria.

Specie all'inizio la CPK è aumentata e EMG e biopsia sono positive.

Si descrivono alcune varianti particolari:

- **Fukuyama:** forma grave con riduzione di tutte le proteine associate alla distrofina (gene 9q31-33), con segni di interessamento del SNC (ritardo mentale e crisi tipo grande male). Vita media 8-10 anni, e sembra che esista solo in Giappone
- **Sindrome della colonna rigida:** massimo dei sintomi a 6-7 anni di età, con contratture muscolari in flessione al gomito, iperestensione del collo e del tronco, flessione del piede. Alterazioni cardiache gravi molto frequenti.

Distrofie autosomiche dominanti

Distrofia facio-scapolo-omerale

Forma piuttosto diffusa a penetranza completa ma espressività variabile anche nella stessa famiglia. Il gene è stato localizzato nel 4q35; incidenza pari in entrambi i sessi anche se in alcune famiglie l'uno o l'altro possono apparire più colpiti.

Fattori ambientali probabilmente regolano l'espressione clinica.

Può esordire nell'infanzia o nell'età adulta (2°-3° decade), con interessamento della muscolatura faciale (segno caratteristico e precoce è l'incapacità a gonfiare un pallone). Si ha tendenza a dormire con gli occhi semiaperti, sorriso appiattito e trasversale, protrusione delle labbra a riposo.

Il deficit dell'arto superiore interessa il bicipite, il tricipite, il grande pettorale e risparmia il deltoide (talvolta perfino ipertrofico). Sono interessati gli estensori e risparmiati i flessori. Nell'adduzione degli arti si ha la scapola alata.

Anche gli arti inferiori sono interessati con ipostenia dell'anca, del quadricipite e del tibiale anteriore (caduta del piede).

Rare le contratture e le deformità.

Raramente (a meno che l'esordio sia precoce) porta a invalidità completa, e in genere dopo i 50 anni; è compatibile con una durata normale di vita.

I casi ad esordio precoce invece possono rendere impossibile la deambulazione entro i 10 anni di vita.

Biopsia, EMG e CPK mostrano in genere solo lievi alterazioni. E' possibile la diagnosi prenatale con sonde di DNA.

Distrofie muscolari distali

Interessano la muscolatura distale degli arti, differendo parecchio per età di esordio e modalità di trasmissione genetica (infatti sono aut dom e aut rec, e le mettiamo tutte qui per confronto).

- **Forma benigna ad esordio tardivo:** aut dom, esordio fra 40 e 60 uguale nei due sessi. Atrofia e ipostenia inizialmente alle mani, poi anche ad avambraccio e gamba. Nessun interessamento cardiaco, prognosi buona.
- **Forma grave ad esordio tardivo:** aut dom, tipica della Svezia, esordisce sempre tardi e ha sintomi come l'altra, ma progressivi.
- **Forma infantile:** aut dom, con caduta bilaterale del piede entro i primi due anni, andamento progressivo.

Fra le forme aut rec la più nota è la miopatia di Miyoshi, una distrofia diffusa in Giappone, con esordio nella terza decade, iniziale interessamento del gastrocnemio, e del tibiale anteriore, e in seguito diffusione alla coscia e al gluteo. Il braccio è meno interessato.

Le alterazioni sono simili, istologicamente, alla DMD.

Distrofia oculare

Forma di distrofia con interessamento selettivo della muscolatura oculare esterna, con ptosi e progressiva oftalmoplegia, senza diplopia.

Distrofia oculofaringea

Aut dom ad espressione variabile, inizio oltre i 40 anni e lenta progressione. Ptosi palpebrale e disfagia sono i sintomi d'esordio, a cui segue una progressiva limitazione dei movimenti dei globi oculari e più raramente anche di quelli facciali, masticatori, linguali e laringei.

La disfagia può interferire con la nutrizione del paziente, e a volte provocare gravi problemi

In genere l'aspettativa di vita non è accorciata.

La CPK può essere normale o poco aumentata.

23.2M MIOTONIE

Si definisce miotonia una contrazione muscolare protratta che persiste a lungo dopo:

- Una contrazione volontaria (miotonia d'azione)
- Una stimolazione meccanica (miotonia da percussione)
- Una stimolazione elettrica
- Una stimolazione chimica (acetilcolina, cloruro di potassio, stigmine)

La miotonia si osserva clinicamente ad esempio per la lunga durata di una presa, o per l'infossamento dei muscoli in particolari settori (come la lingua) dopo la percussione; si usa anche l'eminenza tenar che provoca una brusca e continuata adduzione del pollice.

Si distingue, a livello del sintomo, una miotonia "classica", che migliora con il ripetersi delle contrazioni e con l'aumento della temperatura, e una "paramiotonia" che invece peggiora con il ripetersi delle contrazioni fino alla immobilità rigida.

Il corrispettivo EMG è una scarica in crescendo decrescendo come intensità e frequenza, di potenziali positivi di fibra.

I disturbi miotonici possono essere primitivi o acquisiti; l'alterazione probabilmente è da ricercarsi nella fibra muscolare dato che il fenomeno persiste dopo sezione delle fibre nervose

Miotonia congenita

Due forme (aut dom e aut rec) legate entrambe all'alterazione di canali di membrana per il cloro, che alterano il potenziale di membrana e rendono la cellula ipereccitabile. Il gene è il 7q35, e per le due forme subisce due mutazioni diverse.

Entrambe le forme possono essere così trattate:

- **Acuto:** chinino (0,3-1,5 g/die)
- **Cronico:** difenildantoina (0,3-0,6 g/die)

Forma autosomica dominante

La miotonia si manifesta anche alla nascita, con difficoltà nell'alimentazione e "pianto strozzato"; l'inizio è fra 6 e 8 anni con una rigidità diffusa, non dolorosa, accentuata dal freddo e dal riposo, e migliorata con l'esercizio.

Cambiare tipo di movimento o effettuare un movimento rapido (inizio della corsa) possono scatenare la miotonia.

Le donne sono colpite di meno (ma la gravidanza aggrava la clinica), gli uomini tendono a sviluppare ipertrofia.

CPK: normale

Istologia: fibre ipertrofiche accanto a isolate fibre necrotiche. Assenza di fibre IB, aggregati tubulari

EMG: potenziali di unità motoria normali, scariche miotoniche e scariche postume dopo la contrazione volontaria di ampiezza anche maggiore di quello ottenuto durante la contrazione.

Forma autosomica recessiva

Non esordisce prima di 12 anni, interessando prima gli arti inferiori e poi in maniera più grave quelli superiori, ma anche dopo molti anni. Rispetto all'altra forma la miotonia è più grave, e l'ipertrofia muscolare più evidente (aspetto erculeo); per contro i riflessi profondi tendono ad essere diminuiti e c'è deficit di forza in quasi la metà dei pazienti: l'avambraccio e lo SCM possono anche essere atrofici.

EMG: uguale alla forma dominante

CPK: normale o aumentata

Istologia: tendenza maggiore alla necrosi

In nessuna delle due forme l'istologia è patognomica.

Paramiotonia congenita

Miotonia ed ipostenia generalizzata scatenata dal freddo, aut dom. Come la paralisi familiare iperpotassiemica si tratta di un deficit della subunità alfa del canale per il sodio (17q23).

Colpiti muscoli della faccia, mani e anche arti inferiori. Nell'attacco si ha postura in flessione e abduzione delle dita a cui segue una ipostenia che migliora con il tempo e il riscaldamento.

L'esercizio aggrava la sintomatologia (paramiotonia); frequente ipertrofia muscolare.

EMG: segni miotonici, risposta decrementale alla stimolazione ripetitiva, comparsa di attività spontanea con il raffreddamento (**patognomico**).

Biopsia: non indicativa

Terapia: tocainanide (400mg 3 volte al giorno) → farmaco derivato della lidocaina che riduce la conduttanza al potassio.

Paralisi iperpotassiemica familiare

Aut dom dovuta anch'essa al deficit della subunità alfa del canale per il sodio. Attacchi transitori di ipostenia o paralisi **occasionalmente** associati con miotonia, con esordio nella prima decade.

Attacchi brevi e lievi, scatenati dal riposo, dal freddo, dall'ingestione di potassio, stress, gravidanza. Con l'età il deficit tende a rimanere stabile (ipostenia persistente senza attacchi). La miotonia interessa mani e muscoli oculari, faccia e palpebre. Occasionali aritmie, a volte anche fatali.

Diagnosi: storia familiare + attacchi di ipostenia e miotonia nel corso dei quali si registra iperpotassiemia. Per contro, potassiemia sempre elevata indica un disturbo secondario. Tipico segno è quello della miotonia della palpebra dopo apposizione di cubetto di ghiaccio, o facendo guardare il paziente verso il basso dopo che è stato a lungo con lo sguardo rivolto in alto.

CPK: aumentato (specie durante l'attacco)

EMG: alterata attività d'inserzione, scariche miotoniche, diminuzione di ampiezza e durata dei potenziali di unità motoria

Biopsia: miopatia con aggregati tubulari

Terapia.

- **Acuta:** semplice assunzione di bevande zuccherine, oppure glucosio 2g/Kg per os, ed eventualmente insulina 15-20 U sottocute. Grave paresi: glucosio EV e calcio gluconato (0,5-2g)
- **Cronica:** dieta ricca di carboidrati, restrizione di sodio, evitare freddo, digiuno o esercizio fisico (la mia vita). Acetazolamide (750 mg/die) e clorotiazide (500-1000 mg) che agiscono come diuretici a dispendio di potassio.

Esiste anche una forma senza deficit di forza, con mioclonie scatenate da freddo, potassio e digiuno.

Miotonia fluttuante

Aut dom con miotonia di entità variabile, peggiorata dal potassio ma non dal freddo. L'esercizio fisico aumenta la miotonia ma il paziente non sperimenta deficit di forza. La conduttanza per il cloro è normale.

Miotoniacondrodistrofica

Aut rec rara, adolescenza, con miotonia, statura bassa, anomalie oculari e scheletriche. Nel viso si ha blefarospasmo e stiramento delle labbra. Causa non definita.

Distrofianiotonica

E' la forma più comune di sindrome associata fra miotonia e distrofia.

Aut dom incidenza 13-15/10⁵. Si ha una associazione fra miotonia ipotrofia e ipostenia muscolare e alterazioni distrofiche di tessuti non muscolari (cataratta, calvizie, atrofia gonadica, alterazioni endocrine, ossee, polmonari e cardiache).

Presente anche deficit mentali e del sistema immunitario.

Gene: 19q13.3 con ripetizione di triplette CTG (3-37 normale, malati oltre 50), fenomeno dell'anticipazione e numero di ripetizioni proporzionale alla gravità della malattia.

La proteina è una fosforilasi la cui alterazione condiziona l'attività di molte proteine bersaglio (da cui la natura multisistemica della malattia) e fra queste anche una costituente i canali ionici che provoca miotonia.

Esordio fra 20 e 50 anni, deficit di forza alle mani e loggia anteriore della gamba, e si accompagna a miotonia (deficit di rilasciare la presa). Interessati anche collo e SCM.

In altre forme esordio insidioso con sintomi atipici:

- Riduzione del visus
- Apatia
- Modifica personalità
- Sterilità maschile

Segni muscolari

Facies caratteristica per ipostenia e ipotrofia facciale e masticatoria (spianamento delle rughe, ptosi bilaterale, enoftalmo → viso lugubre e inespressivo).

Deficit di espressione orale (ipostenia facciale e miotonia della lingua); negli stadi avanzati possibile disfagia.

Le miotonie sono evidenti alla mano, lingua e avambraccio, sono precoci e possono precedere la debolezza di molti anni. Nella fasi finali, quando fra i sintomi muscolari predomina l'atrofia, le miotonie diminuiscono.

Fra la muscolatura è interessata quella:

- Respiratoria: precoce, ma l'insufficienza ventilatoria si manifesta solo negli stadi avanzati con ipersonnia diurna, ipersensibilità ad anestetici, e infine vera e propria IR
- Cardiaca: alterazioni frequenti ma non sempre sintomatiche; in genere alterazioni di conduzioni con blocco di Adams-Stokes e a volte morte improvvisa. L'ICC è rara.

Segni non muscolari

- Cristallino: più frequente di tutti. Cataratta nel 90% dei pazienti
- Retina: degenerazione retinica (alterazioni dei PEV)
- Alopecia frontale: frequente e precoce sia nei maschi che nelle femmine

- Alterazioni endocrine: interessano sia tiroide, che pancreas e soprattutto gonadi, con atrofia testicolare e sterilità nel maschio, dismenorrea e aborti spontanei nella femmina. Si ha intolleranza al glucosio, aumentata incidenza di gozzo e noduli tiroidei.
- Motilità viscerale: turbe dell'esofago e del faringe, dilatazione gastrica, stipsi, ritenzione vescicale e alterazioni delle contrazioni uterine (parti distocici)
- Disturbi cognitivi: comuni, con alterazioni EEG e ingrandimento dei ventricoli. Difficilmente si arriva alla demenza
- Sistema immunitario: ipogammaglobulinemia e ridotta risposta anticorpale

Il deficit della deambulazione interviene dopo 15-20 anni dall'esordio; rischi di morte per ICC o IR.

Esiste anche una forma congenita o neonatale, in figli di madre affette (anche lievemente). E' una forma molto grave con marcata ipotonia generale, diplegia faciale (labbro superiore cadente, bocca aperta "da carpa", mandibola rilasciata), deformità articolari, deficit respiratori e disfagia. In genere la morte è precoce, chi sopravvive sviluppa deficit del linguaggio e delle funzioni mentali superiori. La miotonia compare attorno ai 10 anni

Diagnosi

Clinica

EMG: tradizionalmente probativa l'associazione fra segni miotonici e segni di miopatia

Istologia: tipica ma non specifica, con fibre ad anello, nuclei a catena in posizione centrali, atrofia delle fibre I

CPK: non indicativa

Sonde a DNA che ricercano il numero di triplette ripetute.

Terapia

Farmaci che riducono l'attivazione dei canali del sodio (per le miotonie):

- Chinino 0,3-1,5g/die
- Difetilidantoina: 0,3-0,6g/die
- Procaidamide: 4-6 g/die

Farmaci favorevoli l'escrezione di potassio: acetazolamide 0,5-1 g/die

Altri disturbi miotonici acquisiti

- **Da farmaci ipocolesterolemici:** interferiscono con la sintesi di colesterolo nella membrana della cellula
- **Beta bloccanti:** più raro
- **Polineuropatie e miositi:** possono provocare una miotonia sintomatica
- **SLA, lesioni traumatiche nervi periferici, distrofie, glicogenosi:** forme di pseudomiopia

23.3M IOPATIE METABOLICHE

Danni muscolari da alterazioni note del metabolismo energetico.

Alterazioni del metabolismo dei carboidrati

Glicogenosi

- **Tipo II:** deficit di maltasi acida. Tre forme, tutte AR. La forma infantile fatale nelle prime settimane di vita, con cardiomegalia e morte per ICC entro il primo anno, e ipostenia e ipotrofia generalizzate; la forma dell'adolescenza, con deficit muscolare progressivo simile alla DMD senza interessamento cardiaco, e la forma dell'adulto, lentamente progressiva con miopatia solo scheletrica simile alla distrofia dei cingoli. In tutte le forme CPK aumentato, EMG alterato
- **Tipo III:** deficit di enzima deramificante, malattia di Cori-Forbes. Adolescenza, con epatomegalia, ritardato accrescimento, ipoglicemia da digiuno. Solo nella terza decade, quando i sintomi epatici scompaiono, in alcuni pazienti c'è una miopatia lentamente progressiva con ipotrofia muscolare. CPK aumentata, istologia tipica con vacuoli contenenti glicogeno che non viene degradato (manca l'enzima deramificante)

- **Tipo IV:** malattia di Andersen, deficit di enzima ramificante. Aut rec, si produce un polisaccaride anomalo e si esprime con compromissione epatica fino alla cirrosi e alla morte per insufficienza epatica. Raramente, però, la miotonia è l'aspetto dominante.
- **Tipo V:** malattia di McArdle, deficit di miofosforilasi 11q12, aut rec. Mancata conversione di glicogeno in glucosio6P, esordisce nella prima adolescenza con episodi di mialgia, crampi e fatica al modesto esercizio fisico, che si risolvono al riposo. Circa il 50% dei pazienti possono avere crisi di necrosi muscolare acuta con mioglobinuria, mentre altri pazienti dopo uno o due episodi e un periodo di riposo non hanno più sintomi. Esistono varie forme cliniche di diversa varietà.
- **Tipo VI:** deficit di fosfofruttochinasi, malattia di Tarui. Aut rec, 1q32. Si accumula fruttosio6P, provocando intolleranza agli sforzi fisici, precoce fatica, contratture muscolari. La mioglobinuria non è frequente. Esiste una forma infantile fatale e una ad esordio tardivo più benigna.
- **Tipo VII:** deficit di fosforilasi-b-chinasi. Aut rec con miopatia nella prima età adulta, intolleranza allo sforzo, mialgie e crampi.

Deficit di fosfoglicerato chinasi: X-linked, con anemia emolitica tipicamente, ma occasionalmente mialgie da sforzo e mioglobinuria nell'adolescenza. Diminuzione dell'enzima eritrocitario sotto al 5% del normale.

Deficit di fosfoglicerato mutasi: aut rec, attacchi di mialgia e mioglobinuria fin dall'adolescenza. Enzima muscolare sotto al 5% del normale.

Deficit di LDH: rarissima, con elevata CPK sierica ma bassa LDH. Mialgie e mioglobinuria da sforzo.

Alterazioni del metabolismo purinico

Deficit di adenilato-deaminasi muscolare

Serbe a mantenere i livelli di ATP catabolizzando i prodotti della adenilato ciclasi. Aut rec, caratterizzato da facile stancabilità, mialgie, crampi da sforzo. CPK aumentata, EMG e biopsia normali.

Difetti del metabolismo mitocondriale

Sono deficit della produzione aerobica di energia nel mitocondrio, che possono interessare ogni livello della produzione di ATP.

Deficit del trasporto di substrato

Sono deficit del metabolismo lipidico che impediscono al mitocondrio di eseguire la beta ossidazione degli acidi grassi.

Gli acidi grassi sono attivati ad AcilCoA, trasferiti alla carnitina tramite una apposita transferasi, attraversano con essa la membrana interna del mitocondrio, e di nuovo vengono rilasciati ad opera di una transferasi e iniziano la beta ossidazioni.

A livello di queste tappe, alcune malattie provocano miopatia per un deficit di trasporto:

- **Deficit muscolare di carnitina:** aut rec, adolescenza prima età adulta, ipostenia prossimale lentamente progressiva, ad andamento incostante.
- **Deficit sistemico di carnitina:** ipostenia muscolare, compromissione cardiache, crisi encefalopatiche simili alla sindrome di Reye (vomito, alterazioni di coscienza, e coma ipoglicemico ipochetotico da deficit completo di produzione di energia)
- **Deficit di carnitina transferasi:** aut rec, giovani uomini con attacchi ricorrenti di dolore muscolare, ipostenia, mioglobinuria, insufficienza renale (causa più frequente di mioglobinuria). Nonostante ci sia deficit ovunque, i distretti non muscolari sono risparmiati

Deficit di utilizzazione del substrato

- **Deficit della beta ossidazione:** deficit di ogni componente enzimatica del processo tende a provocare una miopatia che raramente è l'aspetto predominante. Sono infatti presenti anche ipoglicemia, epatopatia, escrezione urinaria di acidi grassi, encefalopatia e coma, in genere fin dalla prima infanzia. La miopatia, secondaria al deficit di carnitina e all'accumulo lipidico, è presente in alcuni soggetti.
- **Difetti del ciclo di Krebs:** Rari casi che però non si manifestano con miopatie.

Deficit della catena respiratoria

- **Deficit del complesso I:** forma infantile fatale (acidosi lattica congenita, ritardo psicomotorio, ipostenia e ipostenia, soprattutto cardiomiopatia progressiva) e miopatia adolescenziale con intolleranza allo sforzo e successivamente ipostenia stabile
- **Deficit del complesso II:** rara, da encefalomiopatia, in cui la miopatia è caratterizzata da intolleranza allo sforzo, ipostenia ma non mioglobinuria.
- **Deficit del Q10:** deficit solo muscolare di questo coenzima, che comporta intolleranza allo sforzo, ipostenia lentamente progressiva e ripetuti episodi di mioglobinuria
- **Deficit del complesso III:** può provocare una grave encefalomiopatia neonatale fatale, miopatia da intolleranza allo sforzo, cardiomiopatia
- **Deficit del complesso IV:** può provocare una miopatia da sforzo (subito dopo la nascita, fatale o benigna con miglioramento spontaneo), oppure una encefalomiopatia più grave

Encefalomiopatiemitocondriali

Forme legate a deficit di DNA mitocondriale e che quindi si trasmettono dalla madre alla prole di entrambi i sessi (i mitocondri sono nel citoplasma, e il citoplasma dello zigote è tutto di competenza materna).

Alcuni elementi caratteristici di queste forme sono:

- Trasmissione materna
- Fibre “rosse raggate” che contengono un numero eccessivo di mitocondri e struttura anomala (patognomonico)
- Deficit di fosforilazione ossidativa
- Alti livelli di lattato

Ce ne sono vari tipi.

Oftalmoplegia esterna cronica progressiva

Forma più comune; l'oftalmoplegia si manifesta nell'infanzia o nell'adolescenza, può rimanere isolata o associarsi a deficit di forza degli arti, disfagia e disartria. La maggioranza dei casi è sporadica, ma ci può essere familiarità. In alcune forme “plus” c'è interessamento del SNC

Sindrome di Kearns-Sayre (KSS)

Triade:

- Esordio nella 3° decade
- Oftalmoplegia esterna e retinite pigmentosa
- Blocco di conduzione cardiaca, sindrome cerebellare e iperproteinorachia variabilmente associate

Quasi tutti i casi sono sporadici, insorti nello zigote, perché gli oociti che portano questa alterazione sono in genere non funzionanti, mentre le cellule somatiche si possono continuare a sviluppare.

MELAS (miopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi tipo ictus)

Forma piuttosto grave descritta fra le patologie del metabolismo

MERRF (mioclono epilessia con “red ragged fibres”)

Forma grave descritta fra le patologie del metabolismo

23.4 PARALISI PERIODICHE

Sono disturbi caratterizzati da ipostenia localizzata o generalizzata, ipotonia e riduzione dei riflessi profondi di durata variabile da poche ore a pochi giorni. Se sono presenti episodi ripetuti i deficit possono diventare permanenti, ma in genere non sono interessati i muscoli del settore cranico e toracico (se non nelle forme gravi).

Si distinguono sulla base del livello di potassio che si ha durante l'attacco, in:

- Ipotassiemiche
 - Familiare
 - Tireotossica
 - acquisita
- Iperpotassiemiche
 - Familiare
 - acquisita

- Bifasiche
- Normopotassiemiche

Ipopotassiemica familiare

Aut dom, ridotta penetranza nelle femmine, un terzo dei casi sporadico. Gene 1q32-33, canale voltaggio dipendente per il calcio.

Esordio età puberale, con attacchi scatenati dalle condizioni in cui il potassio entra rapidamente nelle cellule, quindi:

- Riposo dopo esercizio
- Pasti ricchi di carboidrati
- Stress
- Alcool
- Freddo, traumi, infezioni, gravidanza

La durata è variabile da poche ore a giorni interi, e gli attacchi si hanno soprattutto al mattino (il sonno aumenta il potassio intracellulare).

All'esordio si ha un vago senso dolorabilità agli arti. Durante l'attacco:

- Senso di pesantezza e dolorabilità agli arti inferiori, cui segue deficit di forza (il paziente può non essere in grado di alzarsi dal letto)
- Disfagia, nausea e vomito anche rilevanti
- Nella fase acuta ineccitabilità muscolare a stimoli elettrici e meccanici, areflessia profonda, bradicardia e alterazioni ECG
- Rari fenomeni miotonici alle palpebre
- Concentrazione di potassio inferiore a 2mEq/l.

Nei muscoli sono presenti numerosi vacuoli dovuti a dilatazione del reticolo sarcoplasmatico, limitatamente alla fase acuta.

La diagnosi è sulla familiarità, CPK e mioglobina aumentate, clinica, anomalie ECG, EMG alterato (impoverimento del tracciato a massimo sforzo volontario durante la crisi), potassiemia durante l'attacco. Importante anche il **test di scatenamento** da carico orale di glucosio e insulina.

Trattamento dell'attacco acuto: KCl 5-10g al 10-25% in bolo orale (EV solo nei casi gravi e con monitoraggio ECG continuo)

La prevenzione è fatta con dieta ricca di potassio e inibitori dell'anidrasi carbonica o diuretici risparmiatori di potassio.

Paralisi ipopotassiemica tireotossica

Specie in maschi giapponesi e cinesi; condizione sporadica con casi familiari, età da 20 e 40.

Attacchi simili alla forma familiare ipopotassiemica, in seguito tireotossicosi (non correlata alla gravità della sintomatologia). Trattamento identico alla forma primitiva e trattamento del distiroidismo.

Paralisi ipopotassiemica acquisita

Cause diverse come:

- Deplezione urinaria o GE di potassio
- Iperaldosteronismo primario
- Insufficienza renale
- Alcolismo
- Abuso di liquirizia, diuretici, PAS, amfotericina B, corticosteroidi

Paralisi iperpotassiemiche

Le forme familiari sono già state descritte fra le miotonie¹¹. Quelle secondarie dipendono da:

- Insufficienza renale
- Eccessiva somministrazione di potassio

¹¹ Le forme iperpotassiemiche provocano ipertonìa perché il potassio facilita la contrazione muscolare, le forme ipopotassiemiche provocano, al contrario, ipotonia. Il risultato è sempre la paralisi ma di tipo diverso.

- Abuso di diuretici risparmiatori
- Addison

In queste forme gli attacchi di ipostenia si verificano per aumenti della potassiemia molto elevate, mentre nelle rare forme familiari la potassiemia può anche essere lievemente elevata.

Paralisi normopotassiemiche

Sono forme familiari AD, simile alla iperpotassiemica familiare, con deficit di forza marcati che durano anche per settimane, senza miotonia e senza sensibilità al freddo. Sebbene la concentrazione ematica e urinaria di potassio si normale, la somministrazione di KCl peggiora il quadro clinico.

Sodio, acetazolamide e cortisone hanno effetto benefico.

23.5M IOPATIE INFIAMMATORIE

Sono il gruppo più grande di miopatie dell'età adulta, ma possibili anche nell'adolescente e nel bambino.

Forme idiopatiche

Si tratta del gruppo a patogenesi autoimmune in cui si ha infiltrazione del muscolo da parte di monociti. I soggetti sviluppano una ipostenia progressiva associata ad aumento degli enzimi muscolari e ad alterazioni EMG caratteristiche.

La prevalenza di queste forme è attorno a 1/100000 .

La patogenesi è autoimmune (associate con altre patologie autoimmuni, autoanticorpi, e miotossicità mediata da cellule T).

Tutte le forme hanno in comune una ipostenia prossimale spesso simmetrica, con sviluppo vario nell'arco di settimane o mesi (nella forma a corpi inclusi anche anni).

La compromissione è specialmente dei cingoli, muscolatura oculare e faciale sono risparmiati. Sono invece compromessi i muscoli faringei, del collo e nelle forme avanzate quelli respiratori. Le mialgie sono frequenti, le sensibilità mai compromesse.

Si possono avere sintomi extramuscolari di tipo sistemico (tipici dei processi infiammatori), come febbre, malessere, calo ponderale, artralgie e fenomeno di Raynaud.

Nel 40% dei casi disturbi cardiaci e interessamento polmonare a volte anche di natura immunitaria diretta (interstiziopatia della polimiosite).

Descriviamo gli aspetti clinici prevalenti delle varie forme

→ **Dermatomiosite**

Manifestazioni muscolari più manifestazioni cutanee.

- Rash eliotropo blu-porpora alle palpebre e alle guance (a farfalla)
- Eritema articolare che risparmia le falangi
- Lesioni sottocutanee nodulari che possono calcificarsi

La dermatomiosite può anche non avere l'interessamento muscolare in alcune forme

→ **Polimiosite**

Forma ad esordio subacuto e decorso progressivo con:

- Rash cutaneo
- Interessamento muscolare oculare o faciale
- Endocrinopatie
- Neuropatie varie

La diagnosi è per esclusione

→ **Miosite a corpi inclusi**

Forma sporadica, frequente, che interessa i muscoli sia distali che prossimali degli arti, senza dolore, e ha anche disfagia molto precoce.

E' frequente negli anziani, con decorso lentamente progressivo (20-30 anni), marcata invalidità e insufficienza respiratoria nelle fasi terminali. La biopsia, diagnosi di certezza, indica la presenza di una triade oltre alla classica infiltrazione di tutte le miositi:

- Inclusioni granulari basofile perivacuolari
- Piccole fibre agglomerate
- Inclusioni eosinofile citoplasmatiche

La **diagnosi** delle miositi idiopatiche si avvale di:

- Enzimi: CPK (più sensibile), transaminasi, LDH
- EMG: abbondanti potenziali di unità motorie di breve durata e bassa ampiezza, spesso polifasici, associati ad attività di fibrillazione
- Biopsia muscolare: indagine definitiva che dimostra l'infiltrato infiammatorio, la fagocitosi, la necrosi e rigenerazione di fibre muscolari. La dermatomiosite presenta atrofia attorno ai fasci muscolari, le altre due forme all'interno dei fasci

La **terapia** di queste forme viene fatta con farmaci immunosoppressori steroidei o più forti. La miosite a corpi inclusi è refrattaria ad ogni terapia.

Forme da infezione

Virali

Sono la maggioranza, e i virus che possono dare infezione muscolare sono molti. Le forme più comuni sono:

- **Infezioni di Coxackie di tipo B:** detta anche malattia di Bornholm o febbre del diavolo, è una forma infettiva acuta con febbre e violenti dolori muscolari, di breve durata, con possibilità di interessamento occasionale ma grave del miocardio
- **Miocarditi da Coxackie A e B:** forme piuttosto gravi ma rare
- **Sindrome mialgica postvirale:** sintomo polisistemico con cefalea, disturbi del sonno, linfadenomegalia e mialgie dopo una sindrome virale, da influenza A o B
- **Infezioni da retrovirus:** Difficilmente definibili, le miopatie da retrovirus possono interessare tutte le fasi di una infezione con sintomi che vanno da aumenti subclinici della CPK fino a una vera polimiosite. I virus implicati sono l'HIV, HTLV. La condizione di immunodeficienza dell'AIDS può favorire naturalmente altre forme infettive.

Altre miopatie infiammatorie infettive

- **Batteri:** rare forme al di fuori dei paesi tropicali. Esistono comunque disseminazioni di stafilococco e le forme di erisipela e fascite streptococcica che sono comuni anche alle nostre latitudini. In genere si ha miosite generalizzata, febbre, leucocitosi neutrofila, VES elevata e CPK. Si può arrivare a forme estese di necrosi fascicolare con soprainfezione di anaerobi e gangrena gassosa. L'esito di questi quadri è di regola l'amputazione.
- **Forme fungine:** in genere actinomicosi, criptococcosi e istoplasmosi possono dare ascessi muscolari
- **Parassiti:** Toxoplasmosi e la malattia di Chagas (tripanosomiasi americana) sono spesso muscolari.

Altre forme di miositi infiammatorie

- **Miositi granulomatoze:** la principale è la sarcoidosi, durante la quale i granulomi sono estesi anche ai muscoli. Qui però nel 60% dei casi l'interessamento è asintomatico, altrimenti si ha algie e dolorabilità muscolare. Solo raramente si instaura, in corrispondenza alla sarcoidosi, una miopatia lentamente progressiva
- **Miosite eosinofila:** rara forma infiammatoria associata ad una eosinofilia sistemica e altre gravi manifestazioni di organi e apparati. La sindrome muscolare si caratterizza con ipostenia muscolare, dolorabilità, aumento di CPK per un infiltrato eosinofilo nelle fibre muscolari e necrosi localizzata.
- **Fascite eosinofila:** simile alla precedente, ma meno grave in cui la necrosi muscolare è quasi assente, e si ha più che altro contratture dolorose e ipoestesia.
- **Miositi da farmaci:** penicillamina e procainamide possono causare, con l'uso prolungato, una miosite necrotizzante (la prima) o interstiziale senza necrosi (la seconda).

- **Miositi focali:** infiammazioni muscolari idiopatiche di natura sconosciuta che si manifestano in varie sedi del corpo simulando un processo neoplastico ma che si differenzia nettamente alla biopsia.

23.6M IOPATIE TOSSICHE ED ENDOCRINE

Miopatietossiche

Si tratta di una spropositata serie di quadri clinici tutti uguali causati da agenti esterni all'organismo umano, che agiscono tutti provocando una miopatia necrotizzante con dolore, deficit di forza, miotonia o mioglobinuria, ed eventualmente insufficienza renale.

Possono aumentare, anche in maniera notevole, CPK e LDH. L'EMG mostra un quadro miopatico con necrosi muscolare diffusa e consistente attività rigenerativa.

Si possono distinguere sia sulla base della sintomatologia che in base all'agente o condizione che l'ha provocata.

- **Forme necrotizzanti prossimali dolorose:** sono accomunate da un quadro clinico subacuto (giorni, settimane) con dolore, dolorabilità muscolare, ipostenia prossimale e assiale con conservazione dei riflessi profondi. All'EMG ci sono potenziali di fibrillazione, e la CPK è aumentata. Sono in genere forme da farmaci, fra cui:
 - Acido epsilonaminocaproico (antifibrinolitico)
 - Statine (effetto anche molto grave) e altri riduttori di colesterolo
 - Emetina (farmaco usato nel trattamento dell'amebiasi)
 - Eroina
- **Miopatie mitocondriali:** in queste forme si hanno le caratteristiche fibre rosse raggruppate. Dipendono infatti dalla deplezione di DNA mitocondriale e conseguente ridotta utilizzazione degli acidi grassi. Le forme più comuni sono da AZT e da germanio. Dal punto di vista clinico si ha una ipostenia prossimale e mialgie a cosce e polpacci.
- **Miopatie autofagiche:** clorachina, colchicina e derivati possono interferire con l'attività dei lisosomi e provocare delle miopatie in cui l'aspetto fondamentale è l'autofagia lisosomiale del muscolo. La CPK è poco elevata e la biopsia è indicativa. La miopatia non è dolorosa, è a lenta progressione e pericolosa perché l'interessamento cardiaco è grave.
- **Rabdomiolisi:** può derivare sia da diversi farmaci e tossine che da altri fattori. Di solito sono implicati alcol, eroina, amfetamina, metadone e altri farmaci antidepressivi.
- **Miopatia alcolica:** azione diretta dell'alcool in forma acuta, su etilisti cronici dopo assunzione acuta, con quadro caratterizzato da mialgie, dolorabilità, tumefazioni e crampi muscolari, ipostenia, febbre e mioglobinuria. L'astensione dall'alcool può portare a recupero completo ma in diversi mesi. La forma cronica è una grave forma prevalentemente prossimale di ipostenia con atrofia della muscolatura dei cingoli
- **Miopatia acuta da rianimazione:** verosimilmente dovuta all'attività di farmaci usati, si può avere una tetraparesi flaccida con raro interessamento dei nervi cranici, e necrosi muscolare limitata ai filamenti spessi della miosina. La prognosi è buona.
- **Ipertermia maligna:** sindrome ereditaria rara AD che si caratterizza per ipersensibilità muscolare all'anestesia con rialzo termico, acidosi metabolica e respiratoria, rabdomiolisi e aumento di CPK e mioglobinuria. La morte interviene per IR ed edema polmonare. E' l'incubo degli anestesisti.

Miopatie endocrine

- **Ipertiroidismo:** associazione con miastenia grave, paralisi iperpotassiemiche. Esiste una forma indistinta di paralisi ipotiroidica e nel 90% dei pazienti si hanno segni di sofferenza EMG.
- **Oftalmopatia di Graves:** in pazienti con morbo di Basedow si verifica una ipertrofia dei muscoli retti mediali e inferiori dell'occhio, con diplopia, oftalmoplegia ed esoftalmo fino al lagoftalmo. La causa è la presenza di autoanticorpi diretti contro antigeni muscolari
- **Ipotiroidismo:** ipertrofia muscolare con lentezza di contrazione e di rilasciamento, mialgie e irrigidimento muscolare che aumenta con l'esercizio (pseudomiopatia). Il mixedema è occasionalmente associato con la distrofia dei cingoli

- **Cushing:** miopatia prossimale senza atrofia, limitata agli arti inferiori: è identica alla forma da somministrazione protratta di steroidi. La regressione della miopatia va di pari passo con quella del Cushing
- **Addison:** riduzione diffusa della forza muscolare, oppure irrigidimento del polpaccio da impedire la stazione eretta. Correlata con turbe elettrolitiche.
- **Conn:** per la deplezione di potassio si ha ipostenia prossimale progressiva e miopatia vacuolare
- **Acromegalia:** ipertrofia muscolare con ipostenia distale di entità lieve. CPK normale o aumentata
- **Iperparatiroidismo:** ipostenia muscolare prossimale con andatura anserina, facile stancabilità e dolore al movimento.
- **Osteomalacia:** ipostenia gradualmente progressiva, spesso dolorosa, con interessamento della muscolatura pelvi e del tronco.

23.7M IOPATIE CONGENITE

Gruppo di malattie ad esordio neonatale con ipotonia muscolare ed ipostenia, con andamento poco o punto progressivo; queste malattie sono uniformi dal punto di vista delle lesioni istologiche, ed hanno in comune il quadro clinico del “bambino che cade”, ossia:

- Ritardo dello sviluppo motorio
- Deficit di forza muscolare e tono muscolare, specie agli arti
- Ipotrofia muscolare
- Diminuzione o assenza dei riflessi profondi

Oltre a questo si ha interessamento della muscolatura facciale, oculare, respiratoria e cardiaca, e deformazioni scheletriche.

EMG e CPK sono poco utili, mentre l'istologia è in genere dirimente.

Da alterazione del sarcomero

Alterazione centrale della fibra

AD, gene 19q13.1 per la rianodina (associazione con ipertensione maligna). Deficit di forza, ipotonia muscolare raramente marcata, assenza dei riflessi profondi, ritardo di sviluppo motorio si manifestano fin dall'infanzia; i deficit sono più marcati alla porzione prossimale degli arti; la muscolatura facciale è poco interessata, l'oculomotore mai.

Il quadro non è progressivo e i pazienti rimangono normalmente attivi per tutta la vita. CPL normale, EMG poco indicativo.

Istologia: aree circolari isolati prive di mitocondri e di reticolo, in posizione centrale nella fibra

Da alterazione multifocale della fibra

Miopatia congenita benigna, con assenza della striatura trasversa di diversi sarcomeri e perdita di mitocondri e tubuli. La sintomatologia è simile all'altra forma con in più l'aggiunta di interessamento della muscolatura extraoculare e cardiomiopatia. Molti casi sono sporadici, eredità incerta.

Alterazione della linea Z (miopatia nemalinica)

AD a penetranza incompleta ed espressione variabile; 1Q21-23.

Presenta alla nascita un quadro molto grave di ipotonia, debolezza del pianto, difficoltà di suzione, deglutizione e respiro, contratture muscolari e deformità scheletriche. Coesiste diplegia facciale, ipoplasia mandibolare e prognatismo.

La difficoltà respiratoria può portare a morte; a volte l'ipotonia muscolare è meno grave, il bambino ha solo un lieve ritardo motorio e ipotrofia muscolare.

Esiste anche una forma ad esordio in età adulta con grave ipotrofia e interessamento cardiaco.

Istologia: presenza di corti bastoncelli longitudinali che si colorano in rosso alla tricromica (solo nelle fibre I). Sono formati da actina, tropomiosina e actinina, e derivano dal rigonfiamento e degenerazione dei dischi Z. Si chiamano corpi nemalinici e non sono del tutto specifici (devono essere accompagnati dal quadro clinico descritto).

Alterazione del nucleo (miopatia centronucleare)

Due forme entrambe con nuclei interni alle fibre muscolare e alterazioni dei tubuli. La prima forma è AD, la seconda X-linked.

La prima forma è molto eterogenea e si distingue per il costante interessamento della muscolatura oculare estrinseca, e sintomi da danno del SNC (crisi comiziali e alterazioni EEG), presenza saltuaria di miotonia.

La forma X (Xq28) è caratterizzata da gravissima ipotonia neonatale con necessità di respirazione assistita alimentazione con sonda ed elevata mortalità: se il paziente sopravvive si assiste ad un lento miglioramento con deformità scheletriche e interessamento della muscolatura extraoculare.

Inclusioni citoplasmatiche

Miopia con inclusioni a impronta digitale

Ipostenia e atrofia muscolare prossimale, non progressiva; assenza dei riflessi profondi; risparmio della muscolatura facciale e oculare; ritardo mentale.

Nelle fibre I si hanno inclusioni periferiche, subsarcolemmali, di corpi ovoidali di lamelle simili a impronte digitali. Non son specifici. Eredità sconosciuta.

Miopia con inclusioni a capacità riduttiva

Ipotonia prossimale, contratture, ptosi palpebrale, in genere non progressiva.

Nelle fibre ci sono formazioni rotonde, subsarcolemmali, che riducono i sali di tetrazolio. Sono specifiche

Alterazione numerica o dimensionale delle fibre

Sproporzione congenita delle fibre muscolari

Le fibre di tipo I sono uniformemente più piccole di quelle di tipo II.

Ipostenia e ipotonia muscolare, aspetti dismorfici della faccia e dello scheletro, ritardo di sviluppo motorio e complicazioni respiratorie precoci.

I soggetti possono restare di peso inferiore alla norma anche nell'età adulta e presentano sempre deficit di forza.

Malattia uniforme delle fibre I

Diffusa riduzione della dimensione delle fibre II (ma si chiama davvero "delle fibre I". E io che ci posso fare?). ipostenia e ipotonia muscolare non progressive.

23.8M IASTENIA E SINDROMI MIASTENIFORMI

Gruppo di malattie che riguardano la trasmissione dell'impulso nervoso a livello delle sinapsi neuromuscolari.

Miasteniagravis

Malattia acquisita autoimmune, con anormale ipostenia della contrazione muscolare volontaria dopo una ripetuta o continuativa attivazione del muscolo striato e tendenza al recupero dopo inattività.

L'ipostenia, che con il tempo può anche diventare permanente, è determinata da inattivazione e distruzione del recettore per ACh nicotinico postsinaptico, da parte di specifiche IgG

Epidemiologia

Incidenza 1/20000 in media, femmine 2:1. Età di esordio: 28 donne, 43 maschi (inizia a qualsiasi età).

Molto probabilmente il processo autoimmune inizia del timo (questo è confortato anche dalla frequente associazione fra miastenia e timoma), dove esistono cellule simili a quelle del muscolo striato. Le APC follicolari timiche presentano l'antigene ai TH e si monta una risposta umorale con produzione di IgG.

Neuropatologia

Dal punto di vista neuromuscolare si hanno alterazioni caratteristiche:

- Riduzione numerica e appiattimento delle giunzioni neuromuscolari
- Allargamento dello spazio sinaptico
- Alterazioni della fibra striata (infiltrato infiammatorio, frammentazione e atrofia)
- Alterazioni presinaptiche con risposte assoniche rigenerative secondarie alla distruzione postsinaptica
- Iperplasia follicolare timica nel 60-80% dei casi

Clinica

I sintomi precoci comprendono diplopia o ptosi intermittente, rinolalia, difficoltà alla deglutizione. La sintomatologia è evidente nel corso della giornata, e può anche essere assente al mattino. Talora la variazione si ha anche in poche ore, in relazione al mantenimento della contrazione muscolare.

In genere l'esordio è graduale, ma possono esserci situazioni scatenanti come gravidanza, traumi psichici o fisici, eccetera.

I gruppi interessati sono:

- | | |
|--|--------------------------------|
| • Oculari estrinseci | 90% dei casi (esordio nel 60%) |
| • Muscolatura laringea e palatina | 80% dei casi (esordio nel 20%) |
| • Muscolatura prossimale arti superiori | 70% dei casi (esordio nel 15%) |
| • Muscolatura distale degli arti superiori e inferiori | 60% dei casi (esordio 8-12%) |

Solo in casi gravi è interessata la muscolatura respiratoria (in tali casi però la compromissione è precoce).

Nella fasi successive si ha l'interessamento dei vari gruppi muscolari e quindi l'aspetto sintomatologico classico.

La **faccia** assume una caratteristica espressione:

- Pieghe nasali e labiali appiattite
- Bocca semiaperta
- Labbra sporgenti
- Sorriso distorto

Si ha difficoltà nel fischiare nel protrudere le labbra: nelle fasi acute il soggetto può dover sostenere la mandibola con la mano per l'ipostenia dei masseteri.

La **muscolatura faringea** provoca disartria, rinolalia per paresi del palato molle, talora ipofonia e disfagia prima per i liquidi e poi anche per i solidi (disfagia lusoria della miastenia).

I **muscoli del cingolo scapolare** sono interessati piuttosto precocemente. Dapprima si avverte nel pettinarsi o nello stendere i panni: mantenere a lungo il braccio in posizione elevata è faticoso o impossibile per cedimento o grossolani tremori. Dopo un riposo si può alzare di nuovo il braccio, e la ricomparsa della sintomatologia è sempre più precoce fino all'impossibilità del sollevamento. Dopo ci vogliono anche alcune ore prima di riuscire a muoverlo di nuovo.

La **muscolatura respiratoria** può provocare tachipnea progressivamente meno profonda fino alla cianosi, con situazione drammatica di soffocamento che richiede la respirazione assistita.

I riflessi tendinei sono presenti, ma se evocati si osserva anche qui un progressivo indebolimento. Tuttavia, una persistente assenza di riflessi è più tipica di una sindrome miasteniforme paraneoplastica.

A volte si ha atrofia del quadricipite.

Mancano i disturbi della sensibilità (però cefalea, algie oculari, e parestesia al viso e alle estremità possono essere presenti). La fatica muscolare può essere accompagnata da algie profonde del ventre muscolare (caratteristico).

Manovre semeiotiche

- **Elevazione della palpebra:** massimo diametro verticale misurato a riposo, e misurato dopo aver fatto guardare in alto il paziente per circa un minuto; la variazione è notevole, anche del 75%. Il segno del guizzo palpebrale consiste nel fatto che, quando lo sguardo dal basso torna in posizione intermedia, la palpebra corrispondente o tutte e due fanno un guizzo verso l'alto e tornano poi in posizione ptosica. Il segno è patognomonico.
- **Deficit pontobulbare:** masticare un oggetto morbido senza inghiottirlo per un periodo di tempo; ad un certo momento il paziente non riesce più a masticare ed è costretto a toglierlo dalla bocca con le mani
- **Contare ad alta voce:** insorge ipofonia o rinolalia
- **Forza linguale:** spingere contro la guancia dove l'esaminatore tiene un dito premuto
- **Deficit respiratorio, PFR:** capacità vitale sotto a 30ml/kg si manifesta insufficienza, sotto a 15 necessita la respirazione. Si può anche, senza PFR, invitare il paziente a prendere un respiro massimale e contare rapidamente ad alta voce senza perdere fiato. E' normale sopra 20.

- **Deficit della muscolatura degli arti:** mantenere addotto a 90° l'arto superiore e si conta il tempo di caduta dell'arto a 45°. Esistono anche **ergografi**, ossia un apparecchio che registra la forza di una pressione su un tubo di gomma. Il paziente è invitato a premerlo con massima forza ogni secondo per 105 volte. Il metodo mette in evidenza la caduta progressiva della pressione applicata sul tubo. Il tubo può anche essere connesso con un manometro e la misurazione fatta empiricamente

Decorso e Forme cliniche

Il decorso è variabile da caso a caso, e dipende da diverse forme cliniche che si possono avere. L'ipostenia si può estendere rapidamente dai muscoli di esordio a tutti i distretti, oppure rimanere latente per mesi. Il decorso è caratterizzato da remissioni, frequenti però soprattutto all'inizio e di durata sempre minore con il passare del tempo. Inoltre anche in fase di remissione la malattia procede, quindi se il sintomo ricompare dopo molto tempo, sarà molto più grave.

Nei casi ad esordio oculare dove il disturbo non si è esteso nei primi due anni ad altri distretti, la prognosi è in genere benigna.

Nei casi di timoma la prognosi dipende dall'evoluzione della neoplasia.

In base ai segni clinici e al decorso, si distinguono:

- **Forme pediatriche:**
 - Miastenia neonatale, che si ha solo in neonati da madri miasteniche per passaggio di Ab per via placentare. E' transitoria e dura solo qualche mese
 - Forme congenite, rare, non immunologiche (vedi sindromi miasteniformi)

Le forme **dell'adulto** si distinguono in base alla gravità e alla rapidità di decorso, in:

- **Miastenia oculare (15-20%):** prognosi migliore. Sintomi limitati agli occhi e decorso completamente stazionario
- **Miastenia generalizzata lieve (30%):** instaurazione graduale dei sintomi tipici, con inizio in genere oculare, senza interessamento della muscolatura respiratoria. Buona risposta alla terapia, bassa mortalità
- **Miastenia generalizzata media (20%):** inizio e diffusione identiche alla forma lieve, ma deficit maggiore e progressivo. La risposta alla terapia è minore tuttavia la mortalità rimane bassa.
- **Miastenia acuta fulminante (11%):** rapida instaurazione di una grave ipostenia della muscolatura cranica e scheletrica, con precoce deficit respiratorio, evoluzione rapida e crisi miastenica entro sei mesi dall'inizio. La risposta alla terapia è scarsa e la mortalità alta.
- **Miastenia tardiva grave (9%):** in alcuni casi inizialmente lievi, dopo due anni dall'insorgenza dei primi sintomi si può avere una precipitazione del quadro clinico fino ad arrivare ad una vera e propria evoluzione come nella miastenia fulminante.

Crisi in corso di miastenia

Rappresentano l'evento più drammatico della malattia. Sono rare nelle forme lievi, e via via più frequenti nella forma media e fulminante (nella quale possono essere anche il sintomo di esordio). Dal punto di vista clinico si ha grave ipostenia soprattutto della muscolatura respiratoria.

- **Crisi miastenica:** favorita da traumi, stress, infezioni, deplezioni di potassio e pasti abbondanti, nonché da tutti i farmaci antagonisti colinergici, con diminuzione dei livelli di ACH
- **Crisi colinergica:** superdosaggio di anticolinesterasici, con aumento dei livelli di ACH. Si ha insufficienza respiratoria, sintomi muscarinici (nausea, vasodilatazione, crampi, diarrea, bradicardia e broncospasmo), nicotinici (spasmi, crampi, trisma, disfagia), e del SNC (ansia, vertigine, cefalea, irritabilità, confusione, convulsioni e coma) nell'ottica di una estesa intossicazione colinergica. Sono comunque iatrogene e non fanno parte della storia naturale della malattia
- **Crisi "fragile":** caratterizzata da progressiva instabilità in corso di terapia con anticolinesterasici, con fenomeni di alternanza di crisi miasteniche o colinergiche. Migliora frazionando la dose.

Diagnosi

Clinicamente è importante la valutazione del deficit e le sue relazioni con l'affaticamento e il corso della giornata., la sintomatologia prevalentemente oculare all'esordio, l'assenza di atrofia e di lesioni del SNC. Se si aggiunge la risposta positiva alla terapia anticolinesterasica si ha in genere una diagnosi di certezza.

Tuttavia esistono diversi esami complementari importanti per dirimere i dubbi, per la diagnosi differenziale e per la diagnosi delle forme atipiche.

→ **Esami di laboratorio**

Esami bioumorali nella norma (a volte ipergammaglobulinemia).

Gli anticorpi antimuscolo un l'esame più specifico, (ma anche antinucelo, antiTG, anti mucosa gastrica, e addirittura il fattore reumatoide si muovono). Un movimento anticorpale specifico insorto di recente indica in genere l'insorgenza di un timoma.

Tuttavia sono gli **anticorpi diretti contro il recettore nicotino** ad essere specifici. La positività varia nelle varie condizioni cliniche:

- Remissione 24%
- Forme I (oculari) 50%
- Forme II (generalizzate) 80% - 100%
- Forma III (fulminante) 100%
- Forma IV (grave tardiva) 89%
- Timoma 80-100%

→ **Diagnostica per immagini**

La Tc può essere usata per la diagnosi del timoma

→ **EMG**

Alcuni reperti caratteristici sono la **diminuzione di ampiezza progressiva durante ripetute contrazioni massimali** di muscoli come l'orbicolare dell'occhio. Questa diminuzione è corretta dalla somministrazione di anticolinesterasici.

Inoltre, anche a riposo, si ottengono a volte **potenziali di unità motoria di durata diminuita**, e potenziali positivi a dente di sega.

Nell'**EMG a singola fibra** si osserva una risposta incrementale a riposo, e decrementale dopo la contrazione.

→ **Test farmacologici**

- **Test alla prostigmina:** inibitore reversibile della colinesterasi. 15 mg per OS determinano miglioramento clinico
- **Test al tensilon:** il tensilon è cloridrato di edrofonio, inibitore reversibile della colinesterasi intenso ma transitorio (5-10 minuti). Dopo una accurata valutazione clinica si iniettano EV 2 mg di farmaco e si valuta clinicamente nei 30-90 secondi successivi l'efficacia di un distretto muscolare interessato. Nel soggetto normale non si ha nessun miglioramento delle prestazioni, e anzi possono comparire sintomi muscarinici. Se il paziente è sotto anticolinesterasici, il test può aiutare a svelare l'efficacia della terapia:
 - **Ottimale:** il paziente è sotto dose ottimale e quindi il test non provoca variazioni
 - **Miastenico:** la dose è insufficiente, il test provoca miglioramento
 - **Colinergico:** la dose è eccessiva, il test provoca sintomi colinergici

Il test al tensilon è fortemente indicativo della diagnosi se è positivo, ma non la esclude se è negativo.

→ **Diagnosi differenziale**

| | |
|-----------------------------------|---|
| Deficit NC da altre cause | Distribuzione tipica e carattere stabile, non modificato dalla terapia |
| Oftalmoplegia esterna progressiva | Decorso progressivo senza fluttuazioni, insensibilità alla terapia, negatività test clinici |
| Ptosi congenita | Malattia familiare, non progressiva, nessun altro sintomo, no risposta alla terapia |
| Oftalmoplegia esoftalmica | Rara e spesso associata a tireotossicosi. Non risponde ai test farmacologici |
| Ipertiroidismo: | test di laboratorio. Fra le due malattie c'è comunque associazione |
| Miopia tireotossica | Non interessa i muscoli oculari, esami di laboratorio |
| Miositi | Raro interessamento della muscolatura oculare, caratteristiche cliniche |

| | |
|-----------|---|
| | dirimenti |
| Distrofie | Quadro clinico, risposta ai farmaci |
| SLA | La forma bulbare da qualche sovrapposizione, tuttavia si ha atrofia muscolare con fascicolazioni e segni piramidali agli arti |

Terapia

→ Anticolinesterasici

Aumentano la concentrazione di ACH stimolando i recettori residui. Hanno azione sia nicotinic (quella desiderata) che muscarinica (indesiderata).

Comprendono la **prostigmina o neostigmina** e il **bromidrato di piridostigmina**

La prostigmina (come bromidrato per OS o come metilsolfato per via EV). Durata azione 2-3 ore, effetti muscarinici elevati. Azione iniziale più forte degli altri.

Dosi a confronto equivalenti:

OS: 15 mg

IM: 1-1,5 mg

EV: 0,5 mg

Trattamento 45-200 mg OS

La piridostigmina ha durata maggiore d'azione (3-5 ore) effetti muscarinici meno marcati e maggior efficacia sulla muscolatura craniale. Dose 180-1800mg/die.

La terapia di solito inizia con 30-60 mg di piridostigmina 3-4 volte al giorno, o se questa non ha buoni risultati 7,5-15 mg di prostigmina 3-4 volte al giorno.

Il fabbisogno è molto variabile e una corretta terapia si deve anche avvalere della valutazione del corretto dosaggio e del corretto intervallo fra le dosi.

Dopo ogni dosaggio si deve quindi valutare, empiricamente o con test al tensilon un'ora dopo la somministrazione, l'efficacia del miglioramento clinico.

Il trattamento è solo sintomatico e solo con questo la mortalità rimane alta (25% complessivo).

→ Timectomia

Si può fare in tutte le forme (tranne in quella oculare), ma il miglioramento è molto variabile, meglio se l'intervento è stato precoce. Oltre i 60 anni di età il miglioramento è poco evidente.

Inoltre spesso è importante farlo perché diminuisce le possibilità che le forme lievi peggiorino. Dopo l'intervento è necessario aspettare anche 5 anni perché il miglioramento si estrinsechi completamente.

→ Corticosteroidi

Sia nelle forme con risposta incompleta agli anticolinesterasici, che in preparazione alla timectomia.

Si usa di solito prednisone. Con due possibilità:

- Incremento progressivo della dose (partendo da 10-25 mg/die, con incremento di 12.5 mg ogni 6 giorni o di 10 mg al giorno ogni 4 settimane sino a massimo miglioramento o 100-120 mg). Successivamente mantenimento per 6-8 mesi e poi riduzione molto graduale
- Elevati dosaggi iniziali: in soggetti con sintomatologia grave, 60-80 mg/die.

→ Immunosoppressori

Azatioprina (efficacia dopo 3-4 mesi dall'inizio), effetti collaterali minori. In genere si usa in alternativa al cortisone o per ridurre il dosaggio. In genere 50 mg/die con aumento progressivo fino a 150-200 mg/die Emocromo, bilirubina ed enzimi epatici devono essere monitorati.

→ Plasmaferesi

Intervento terapeutico rapido in paziente con brusco peggioramento. Una strategia è la filtrazione di 3 litri di plasma 3 volte a settimana, fino a raggiungere stabile miglioramento (6 sedute).

Circa il 50% delle IgG sono nel plasma circolante, e vengono rimpiazzate in genere entro 40 ore. Inoltre la rimozione può provocare una sintesi di rimbalzo con peggioramento della malattia per cui è opportuno associarle al cortisone.

→ Immunoglobuline

Dosaggi elevati (2g/Kg in 2-5 giorni EV) possono indurre miglioramenti entro una settimana, che durano qualche settimana o mesi.

Sindrome miastenicomiopatica

Malattia autoimmune con ipostenia, facile affaticabilità della muscolatura prossimale degli arti (non quella craniale) e alterazioni delle terminazioni nervose presinaptiche, a causa di specifici anticorpi IgG contro i canali voltaggio dipendenti.

Nel 60% dei casi segue un tumore maligno (in genere microcitoma).

I canali distrutti regolano la liberazione dell'ACH dalle vescicole. La malattia si crea perché le cellule del microcitoma posseggono canali simili e stimolano il SI.

Il versante postsinaptico della giunzione è del tutto indenne.

Prevale nel sesso maschile (4,7:1) e in genere è subacuta (anche se possibile esordio brusco con grave IR).

Si ha sintomi simili alla miastenia con ipostenia pelvica, scapolare e del tronco (ma mai occhi e viso, segni che permette una facile diagnosi differenziale). Se ci sono sintomi oculari, sono transitori e lievi.

Possono essere anche presenti fascicolazioni e parestesie, e ovviamente altri sintomi muscolari delle sindromi paraneoplastiche.

Il decorso è parallelo alla neoplasia originale, a volte però con remissioni. La morte è di solito causata dal carcinoma o dall'insufficienza respiratoria. La radioterapia rende meno grave la sindrome.

La risposta agli anticolinesterasici è variabile, mentre è nettamente aumentata quella al curaro.

EMG: velocità di conduzione normale, segni di lesione miogena a volte correggibili con la somministrazione di guanidina. La risposta muscolare alla stimolazione massimale di ampiezza minore alla norma. Se ripetuta dà una risposta decrementale.

La diagnosi differenziale con la miastenia è data dall'età di insorgenza, la differente distribuzione, la EMG.

La terapia è quella della neoplasia originale prima di tutto, ma anche i farmaci che aumentano il rilascio della ACH sono molto utili (diaminopiridina 10 mg 3-4 volte al giorno), con scarsi effetti collaterali.

Il prednisone in alternativa può essere utile.

Esistono anche casi non associati a neoplasia in cui la sola diaminopiridina è efficace.

Sindromi miasteniche congenite

Forme familiari più che altro AD con risposta parziale agli anticolinesterasici e nulla efficacia della timectomia.

- **Generalizzata:** deficit AR di acetilcolinesterasi
- **Sindrome del canale lento:** ipostenia e ipotrofia del cingolo scapolare e della muscolatura dell'avambraccio, con interessamento della muscolatura oculare e facciale, AD, con prolungamento di apertura del canale ACH
- **Miastenia infantile:** AR, ridotto volume delle vescicole sinaptiche con conseguente diminuzione dei potenziali di placca
- **Sindrome del canale rapido:** AD, ipostenia congenita della muscolatura bulbare e degli arti, accentuata dallo sforzo e dal calore, ampiezza aumentata dei potenziali di placca.
- **Sindrome di ipostenia e faticabilità di tutti i muscoli:** anormale interazione dell'ACH con il recettore

Altre sindromi miasteniche

Deficit di colinesterasi (causa possibile di apnea prolungata nell'anestesia), e forme da:

- Organofosforici
- Tossici come
 - Antibiotici
 - ACTH e cortisonici

- Tossina botulinica
- Veleno della vedova nera
- Tubocurarina
- Decametonio
- Malathion e parathion
- Penicillamina (forma autoimmune)
- Trapianti

CAP 24 IPERTENSIONE ENDOCRANICA E IDROCEFALO

La pressione endocranica è la pressione esercitata dalle componenti parenchimali e liquide dell'encefalo sulle pareti ossee rigide.

Qualsiasi variazione del contenuto del SNC si traduce in un aumento della pressione endocranica, che normalmente è 5-15 mmHg nell'adulto a livello lombare.

24.1 IPERTENSIONE ENDOCRANICA

Fra pressione e volume c'è una legge esponenziale, non lineare, dovuta all'intervento di meccanismi di compenso. Per valori iniziali di aumento di volume la P viene mantenuta stabile (fino a 130-140 ml). Quando si instaura una piccola ipertensione inizia la fase esponenziale della curva, per cui aumenti volumetrici anche molto modesti possono provocare una grande ipertensione.

I meccanismi di compenso sono:

- **Aumento di volume degli spazi liquorali:** espansione della dura spinale verso le pareti ossee del canale vertebrale con dilatazione soprattutto della porzione lombo-sacrale. E' realizzabile solo se gli spazi midollari sono in continuità con quelli endocranici (non ad esempio nell'idrocefalo occluso) e di maggior significato nel bambino e nel vecchio.
- **Aumento volumetrico della scatola cranica:** nel bambino, dove le fontanelle non sono ancora chiuse (e allora si palpa anche la tensione della fontanella anteriore).
- **Aumento del riassorbimento liquorale:** meccanismo più importante, efficace perché il riassorbimento avviene secondo gradiente pressorio e quindi l'ipertensione influenza il riassorbimento. Questo meccanismo però fallisce se la pressione aumenta troppo, in quanto gli stessi vasi venosi deputati al drenaggio del liquido sono compressi e collabiti dalla pressione elevata.
- **Compressione del parenchima cerebrale:** se l'ipertensione si instaura lentamente si ha l'atrofia progressiva del parenchima cerebrale; ma spesso accade che la compressione del parenchima provoca edema che a sua volta aggrava (e in certi casi è il principale responsabile) l'ipertensione endocranica.

Cause di ipertensione

L'**Aumento di volume del parenchima** è la principale. Deriva da lesioni occupanti spazio, siano tumori, ematomi, edema. In genere queste lesioni determinano dapprima una sintomatologia focale, alla quale si aggiunge e si sostituisce una sintomatologia da ipertensione generalizzata.

L'**edema** assume una grande importanza, intervenendo in quasi tutti i processi patologici del SNC (compresa l'ipertensione stessa), e viene distinto in vasogenico (quando si abbia rottura o compromissione della barriera encefalica, cioè quasi sempre) e citotossico (quando si ha una sofferenza cellulare con blocco dei meccanismi energetici e quindi del mantenimento elettrolitico, e di conseguenza ingresso di acqua all'interno delle cellule), e infine interstiziale (in corso di idrocefalo ostruttivo, quando vi sia una trasudazione di liquor attraverso la superficie del parenchima).

Spesso le componenti di edema si sommano fra loro. L'edema dunque aggrava l'ipertensione, la sofferenza cellulare, il deflusso liquorale e venoso, in un circolo vizioso rapido e progressivo.

Il **sangue** è un altro elemento che può aumentare il volume encefalico. Spesso l'**iperemia** si associa all'edema, e può essere venosa o arteriolo-capillare. La prima si ha in condizioni di ostacolo al deflusso venoso, ed è gravata anche dalla contemporanea difficoltà di riassorbimento del liquor. La seconda si ha per alterazione dei meccanismi di regolazione del flusso cerebrale (ad esempio nelle acidosi respiratorie acute), e quindi c'è stasi capillare in tutto l'encefalo. In questo caso la sofferenza cellulare provoca edema citotossico che aggrava l'ipertensione.

L'**aumento del volume del liquor** dell'idrocefalo (vedi) è un'altra condizione di ipertensione, e può essere di vari tipi. Esiste anche una forma di idrocefalo normoteso.

Ernie cerebrali

Un effetto diretto dell'ipertensione endocranica, che condiziona e aggrava la sintomatologia, è la comparsa di ernie cerebrali, ossia lo spostamento di alcune parti dell'encefalo, più libere, rispetto alla loro posizione normale. Spesso questo porta ad alterazioni della coscienza e coma.

In genere le ernie non sono una conseguenza diretta dell'ipertensione, ma di una massa espansiva che, a seconda della localizzazione, determina anche il tipo di ernia che si crea e provoca *contemporaneamente* ipertensione.

→ **Ernia del cingolo**

Si ha quando la massa encefalica della porzione mediale degli emisferi frontali si impegna al di sotto della falce, ottenendo anche come risultato la compressione dell'arteria cerebrale anteriore e provocando quindi una sintomatologia ischemica grave.

Questo, e la compressione del lobo frontale controlaterale, può provocare tetraparesi, disturbi psichici, atassia della marcia.

→ **Ernia centrale**

La regione diencefalica e il mesencefalo vengono spostati verso il basso e indietro, impegnandosi nel forame tentoriale.

Questo può comprimere l'arteria cerebrale posteriore, il tronco e addirittura chiudere l'acquedotto di Silvio aggravando non poco la situazione compressiva.

Questo in genere conduce alla sindrome progressiva di deterioramento rostro-caudale.

→ **Ernia uncale**

L'uncus dell'ippocampo e il giro ippocampale si impegnano attraverso il margine libero del tentorio. Questo provoca una sintomatologia da compressione progressiva che si manifesta in successione con:

- Compressione precoce del 3° paio di nervi cranici → dilatazione pupillare e riduzione del riflesso pupillare alla luce
- Compressione tardiva del 3° paio → dilatazione massimale della pupilla, abolizione dei riflessi, turbe del respiro
- Compressione del mesencefalo e del ponte → sindrome da deterioramento mesencefalico e pontino
- Infine sindrome di deterioramento pontino e bulbare

Le lesioni espansive che si verificano sotto al tentorio possono anche provocare altre ernie:

- **Ernia cerebello-mesencefalica:** dislocazione verso l'alto del cervelletto e del mesencefalo con oftalmoplegie nucleari e segni della sindrome mesencefalica
- **Ernia delle tonsille cerebellari:** la tonsilla si impegna nel forame magno, provocando una serie di sintomi da irritazione meningea, segni tonici cerebellari, e soprattutto con la possibilità di comprimere il tronco e provocare compressione del centro respiratorio bulbare.

Sintomatologia

La triade è costituita da:

- **Vomito 65%**
- **Cefalea 85%**
- **Papilla da stasi 75%**

E' completa solo nel 60% dei casi.

La **cefalea** è dovuta a compressione e stiramento della dura madre e dei vasi, e almeno inizialmente è parossistica con esacerbazioni e remissioni, di carattere ottuso e acuto, con sede frontale o occipitale.

E' intensa al mattino, ed esacerbata da tosse, starnuti e altre condizioni che aumentano la PIC (anche da posture). Tende al peggioramento con il passare del tempo

La **papilla da stasi** è una alterazione oftalmologica tipica, ed è espressione di un aumento della pressione endocranica o di un processo infiammatorio a livello della testa del nervo ottico; la differenza è che nella forma da stasi vascolare e ipertensiva **non ci sono alterazioni della funzione visiva e l'acuità è del tutto normale.**

Dal punto di vista oftalmologico si vede un edema imponente della testa del nervo ottico che impedisce a volte anche di riconoscere le sue strutture (aspetto a fungo della papilla).

Il campo visivo è normale perché la zona interessata è la macchia cieca della retina (ci sono tutte le fibre nervose ma non i recettori). Si ha però un ingrandimento della macchia cieca per via dell'estensione dell'edema alle strutture circostanti dell'occhio.

I tumori della fossa cranica posteriore provocano facilmente papilla da stasi, mentre quelli della fossa anteriore provocano una doppia sintomatologia con atrofia ottica omolaterale alla lesione, e papilla da stasi dall'altra parte per via della compressione diretta del nervo ottico.

Il vomito è più frequente al mattino e spesso associato alla maggiore intensità della cefalea. Si manifesta usualmente in modo repentino, a getto, non preceduto da nausea. È dovuto ad irritazione del centro riflesso nella sostanza reticolare ed è più frequente per i tumori della fossa cranica posteriore.

Ci possono essere altri sintomi come la bradicardia, l'ipertensione e le modificazioni del ritmo respiratorio (triade di Cushing, che contraddistingue una ipertensione rapidamente progressiva).

Diagnosi

TC e RM (lesioni occupanti spazio, edema, spostamenti cerebrali)

In neurochirurgia si utilizzano anche sonde intratecali che misurano la pressione endocranica.

Terapia

Essenziale la rimozione delle cause di ipertensione, e nella maggioranza dei casi è chirurgica. Esiste però anche un trattamento medico volto a ridurre il volume dei fluidi intracranici.

I farmaci impiegati sono:

- **Glucocorticoidi:** agiscono sull'edema diminuendo la permeabilità capillare, regolando gli scambi nelle membrane dei neuroni (edema citotossico), migliorano il riassorbimento del liquor. Si usa in genere desametasone 10 mg in bolo più 4 mg ogni 6 ore nei giorni successivi, e riduzione fino a minimo efficace
- **Diuretici osmotici:** riducono il volume endocranico. Viene usato in genere glicerolo (500 ml al 10% a 3-4 ml/min). Il glicerolo però può penetrare nel tessuto encefalico da rotture della BBB e quindi dopo un tot di tempo provocare una ipertensione "di rimbalzo". Meglio il mannitolo (1-1,5 g/Kg in 20-30 minuti) che è quasi del tutto escluso dal parenchima e riduce il rischio di rimbalzo.
- **Diuretici drastici:** se l'ipertensione è particolarmente pericolosa si può usare acetazolamide e furosemide a dosaggi minimi efficaci.
- **Induzione dell'alcalosi respiratoria:** procedura di emergenza, che mira a creare vasocostrizione cerebrale. Si usa in genere in rianimazione in pazienti sotto sorveglianza anestesiológica.

Ipertensione endocranica idiopatica

Sono quadri di ipertensione endocranica senza associate alterazioni liquorali e neurologiche, e neuroimmagini negative per tumore endocranico.

Si ha normale volume ventricolare, nessuna alterazione del SNC, rapido miglioramento dopo drenaggio liquorale e una certa tendenza alla evoluzione in idrocefalo comunicante.

Le varie possibili spiegazioni della comparsa di questa forma sono:

- Deficit di riassorbimento liquorale indipendente da fattori ostruttivi (quindi ad esempio una disfunzione dei meccanismi di trasporto cellulare)
- Formazione di edema interstiziale per alterazione dei meccanismi cellulari di mantenimento di equilibrio osmotico cellulare nella BBB
- Aumento del volume vascolare cerebrale da disregolazione del flusso ematico

Ha gli stessi sintomi di una ipertensione endocranica, ma non i segni focali di un tumore.

- Cefalea
- Oscuramento visivo transitorio
- Rumori pulsatili intracranici
- Fotopsie
- Diplopia
- Nausea
- Dolore nei movimenti dell'occhio

Può esserci papilledema e paralisi del VI ma non sono sempre presenti, e di regola non ci sono alterazioni neurologiche di rilievo.

Si diagnostica male per i pochi sintomi e il sospetto si ha con cefalea con le caratteristiche tipiche e si rafforza se esistono antecedenti familiari.

L'accertamento è prevalentemente strumentale con neuroimmagini per escludere altre cause e misurazione della pressione liquorale con rachicentesi

La terapia si basa sulla sospensione di ogni farmaco che si sospetta possa avere azione causale, correzione dei fattori predisponenti (specie obesità), sottrazioni ripetute di liquor (20-40 ml 3-4 volte in 2-4 settimane), diuretici e anche corticosteroidi.

I casi più gravi e resistenti possono essere trattati anche chirurgicamente con derivazione liquorale.

24.2 SINDROME DA IPOTENSIONE ENDOCRANICA

Discesa della pressione liquorale al di sotto dei 5 mmHg, che può essere dovuto a:

- Ostacolo della circolazione liquorale all'interno del canale midollare (blocco midollare), da tumori, aracnoiditi e altre cause. Il liquor può essere denso, xantocromico, e a volte coagula spontaneamente
- Riduzione completa e globale del volume del liquor (sindrome da ipotensione endocranica vera e propria), una condizione meno grave dell'ipertensione.

La prima causa dell'ipotensione endocranica è la disidratazione acuta che nel bambino si associa ad infossamento delle fontanelle.

Altre cause sono le fistole liquorali, ad esempio la persistenza di una comunicazione fra l'aracnoide e la dura, e spesso iatrogeno (puntura lombare), oppure traumatiche, flogistiche o tumorali.

A volte l'ipotensione è essenziale.

Dal punto di vista sintomatologico il sintomo primario è la **cefalea**, fronto-orbitaria, gravativa, scatenata dalla postura eretta e alleviata in decubito supino. La tosse, lo sforzo, il torchio addominale sono tutti fattori che aggravano il dolore: infatti, anche se queste manovre aumentano la pressione, la cefalea è comunque dovuta alla deformazione e allo stiramento delle strutture sensibili che di solito "galleggiano" nel liquor.

Si possono avere anche vertigini, nausea, vomito, acufeni e a volte anche diplopia.

Se la causa è una fistola traumatica c'è anche liquorrea.

Il trattamento adeguato è la reidratazione se necessaria, la chirurgia sulla fistola, la copertura antibiotica preventiva. La cefalea da ipotensione idiopatica richiede riposo assoluto ed eventualmente i comuni analgesici

24.3 IDROCEFALO

Abnorme aumento del volume del liquido liquorale a spese del parenchima.

Gli idrocefali possono essere distinti in **interni**, in cui il meccanismo è un aumento della produzione di liquor e quindi interessa le cavità ventricolari, e si ha ipertensione endocranica (quindi anche **ipertensivi o attivi**), e in **esterni**, quando il meccanismo è una atrofia parenchimale e il liquido aumenta per compensare lo spazio disponibile (quindi anche **normotensivi o ex vacuo**).

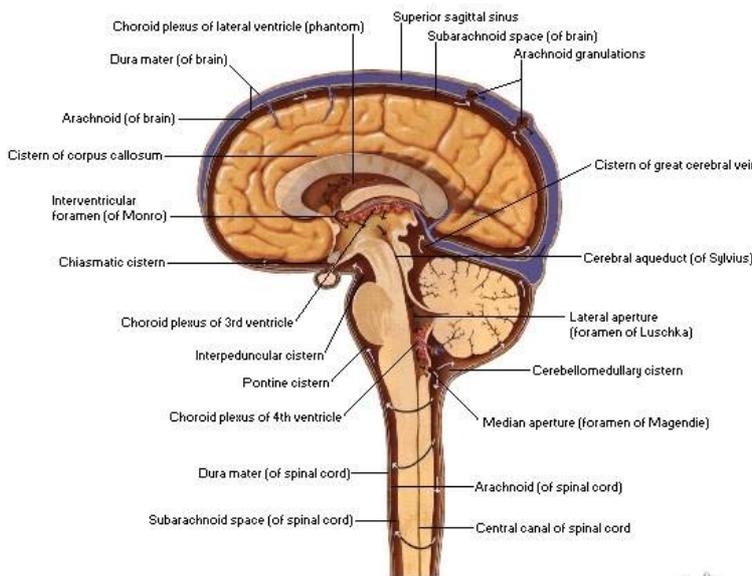
Classificazione

- **Ostruttivi** (da occlusione delle vie liquorali)
 - Ostruzioni intraventricolari → idrocefalo non comunicante
 - Ostruzioni extraventricolari → idrocefalo comunicante o non comunicante
- **Non ostruttivi (sempre comunicanti)**
 - Ipersecretivo
 - Aresorptivo (mancato riassorbimento)
 - Ex vacuo
- **Normoteso**

Patogenesi

Le modalità con cui viene prodotto e riassorbito il liquor sono scritte nelle fotocopie.

Riportiamo comunque una immagine riassuntiva che contiene tutte le informazioni essenziali.



Gli idrocefali passivi o normotensivi hanno come semplice meccanismo patogenetico il puro e semplice riempimento, da parte del liquor, di cavità create per l'atrofia parenchimale. Questo processo quindi non provoca ipertensione, ma solo aumento della quantità di liquor totale.

E' utile distinguere la classificazione eziologica da quella patogenetica degli idrocefali.

Infatti dal punto di vista patogenetico si parla di **idrocefalo attivo comunicante** e **non comunicante** senza distinguere fra le forme ostruttive e non ostruttive, intendendo sottolineare che la presenza di una comunicazione fra i ventricoli e le cisterne della base del cranio provoca differenze sostanziali nel meccanismo

patogenetico.

Quando si crea un idrocefalo attivo, abbiamo un meccanismo di danno dinamico che crea un circolo vizioso. Infatti l'idrocefalo, comunque abbia inizio, tende a mantenere sé stesso per diversi motivi.

Quando i meccanismi di compenso, descritti nella sindrome da ipertensione endocranica, falliscono, si crea un danno nelle pareti stesse delle cavità liquorali e nei plessi corioidi che finiscono per compromettere le capacità di riassorbimento del liquor.

Questo effetto compressivo è gravato da altri fenomeni connessi con lo sfruttamento a termine dei meccanismi di compenso, principalmente il fatto che una volta esaurita la distensibilità degli spazi subaracnoidei, ogni minima variazione di volume si traduce in grandi variazioni di pressione.

Questo significa che ad ogni ciclo cardiaco ci sarà un picco di pressione endocranica che corrisponde alla fase sistolica.

Questo è particolarmente grave se l'idrocefalo è non comunicante, ossia se non ci sono comunicazioni fra le cavità liquorali e le cisterne basali, perché oltre al danno da pressione "pulsante", si ha una situazione in cui la pressione nelle cavità liquorali è molto elevata, e quella nelle cisterne è quasi normale (poiché il problema non è il riassorbimento, ma lo scolo del liquor dai ventricoli alla cisterna alla base del cranio) e quindi c'è un gradiente di pressione che danneggia le pareti ventricolari.

Il danno delle pareti ventricolari si traduce prima di tutto in un edema cerebrale perché l'ependima dei ventricoli non riesce più a impedire che il liquor passi nel parenchima.

Invece nelle condizioni di idrocefalo comunicante, il danneggiamento delle pareti è ovviamente minore, perché il problema è o l'aumento di produzione o la diminuzione dell'assorbimento, o ancora l'aumento del volume intracranico, ma in ogni caso la pressione sulle pareti dei ventricoli è uguale da una parte e dall'altra.

Il danno compressivo sull'encefalo, che si estrinseca come edema e come ischemia da compressione vascolare, è dunque massimo nelle forme non comunicanti. Per contro, però, in queste forme si può avere una sintomatologia localizzata a:

- Un solo ventricolo laterale (ostruzione del rispettivo forame di Monro)
- Entrambi i ventricoli (entrambi i forami di Monro)
- Ventricoli laterali e terzo ventricolo (ostruzione dell'acquedotto di Silvio)
- Tutti i ventricoli per ostruzione dei forami laterali di Lushcka e quello mediano di Magendie.

Comunque sia la patogenesi e il meccanismo alla base degli idrocefali attivi (comunicanti o meno) si ha la possibilità di una progressione fino alla creazione di una ipertensione endocranica fatale, oppure di un arresto in fase avanzata in una forma detta **idrocefalo stazionario o compensato**.

Questo tipo di compenso avviene per due motivi principali:

- Aumento dell'elastanza del parenchima encefalico residuo
- Atrofia progressiva dei villi coroidei che tende a ridurre la filtrazione.

Comunque è indubbio che un idrocefalo compensato è una situazione estremamente delicata che può nella maggioranza dei casi precipitare per modificazione delle condizioni che l'hanno creato o per la brusca cessazione dei meccanismi di compenso.

Le forme di idrocefalo

Idrocefali ostruttivi (idrocefali interni)

Si distinguono in **comunicanti** e **non comunicanti** a seconda che vi sia o meno una comunicazione fra le cisterne della base del cranio e del midollo spinale, e le cavità ventricolari. Come detto prima, la seconda evenienza è la più grave.

Riconoscono varie eziologie, ma una sintomatologia e un trattamento sovrapponibile.

- **Malformazioni:** più frequente di tutte è la stenosi dell'acquedotto di Silvio, ma si può anche avere la chiusura dei forami di Luschka o di Magendie. Un'altra evenienza frequente è la malformazione di Arnold-Chiari
- **Gliosi dell'acquedotto:** ostruzione o stenosi del Silvio provocata dalla ipertrofia della glia subependimale. In genere è secondaria a processi lesivi insorti negli ultimi mesi di gravidanza (sifilide e toxoplasmosi in testa)
- **Infiammazioni:** di tutti i tipi e spesso infettive, che possono provocare una ostruzione per il versamento infiammatorio e per l'organizzazione di eventuali versamenti ematici. Si può avere anche infiammazione asettica per l'inserimento nelle cavità meningee di mezzo di contrasto.
- **Tumori encefalici:** possono provocare idrocefalo interno non comunicante per via della dislocazione dei ventricoli laterali o per l'occlusione compressiva di uno o più forami

Idrocefali non ostruttivi

Sono sempre comunicanti, e derivano da:

- **Ipersecrezione:** alterazione della BBB, provocate da neoplasie (papilloma dei plessi coroidei) o da infiammazioni
- **Diminuzione del riassorbimento:** patologia subaracnoidea (flogosi, esiti cicatriziali), patologia venosa dell'encefalo (trombosi delle vene cerebrali, dei seni durali, delle giugulari; ICC)
- **Edema cerebrale:** che non solo aggrava l'idrocefalo, ma può anche essere causa di esso in corso di alterazioni metaboliche, crisi surrenaliche, gravi compromissioni diffuse tossiche dell'encefalo
- **Ex vacuo:** situazioni compensatorie, a carattere passivo, di per se non evolutive e non patologiche. Sono molto frequenti, soprattutto come compenso dell'infarto e del rammollimento ischemico, delle demenze, dei traumi, delle asportazioni neurochirurgiche.

Idrocefalo normoteso

È una forma particolare di idrocefalo occulto comunicante, molto insidiosa, con una evoluzione che simula la demenza.

Sebbene la pressione nella massima parte del tempo rimanga normale, esistono degli sbalzi notevoli a caratteri episodici ricorrenti **esclusivamente nel sonno REM**.

È difficile però dimostrarlo se non con tecniche invasive e registrazioni prolungate.

L'idrocefalo comprende forme primitive (pazienti di età avanzata senza antecedenti neurologici) e forme secondarie che insorgono in seguito a pregresse meningiti o emorragie subaracnoidee.

La sintomatologia, sovrapponibile a quella delle forme attive, è insidiosa e subdola, senza alcun segno di ipertensione endocranica, e finisce per confluire nella triade di Black:

- Alterazioni della statica e della marcia con frequenti cadute, con deficit aprassico e paraparesi spastica
- Deterioramento mentale di modica entità, con rallentamento psicomotorio
- Marcata incontinenza urinaria, sproporzionata rispetto allo stato di decadimento mentale

Il trattamento di questa forma è possibile praticamente solo con l'apposizione di sonde a permanenza.

Sintomatologia

A parte le forme di idrocefalo normoteso, i segni e i sintomi specifici di idrocefalo sono in genere mascherati dalla concomitante ipertensione endocranica.

I sintomi specifici sono diversi nelle varie età.

Nel **bambino** si può avere la presenza di idrocefalo alla nascita o più frequentemente nei mesi successivi, con ingrandimento progressivo del capo (macrocefalia), allargamento e tensione delle fontanelle, turgore delle vene epicraniche, allargamento delle suture, rumore alla percussione del capo “a pentola fessa”.

I globi oculari risultano spinti in fuori e ruotati verso il basso, e l'iride appare per metà infossata sotto il margine della palpebra inferiore (segno del sole nascente).

Prima che insorga una ipertensione endocranica conclamata, per via della elasticità della teca cranica nel bambino si può avere una serie di manifestazioni neurologiche che vanno dalle crisi epilettiche, ai deficit dei nervi cranici (oculomotori e VIII), sofferenza piramidale, ritardo mentale, atrofia ottica, sindromi da compromissione ipofisaria o ipotalamica.

Nell'**adulto**, il danno della sostanza bianca periventricolare e callosa, e l'assottigliamento del mantello corticale si esprimono in genere con una sindrome da deterioramento mentale associata a disturbi della coscienza, della statica e dalla marcia. L'insorgenza di ipertensione endocranica è frequente e precoce rispetto al bambino.

Diagnosi

La diagnosi è essenzialmente neuroradiologica con TC e RM dell'encefalo, e limitatamente al bambino anche segni RX di spostamento delle suture e delle fontanelle.

L'ecografia può essere utilizzata per la valutazione dei diametri e delle suture encefaliche nel feto.

Di stretta competenza neurochirurgica è la TC con mezzo di contrasto subaracnoideo e lo studio manometrico dell'elastanza subaracnoidea con sonde intracraniche epidurali.

Terapia

Il trattamento farmacologico dell'ipertensione endocranica è solitamente poco efficace nelle forme di idrocefalo attivo ed è da riservare alle emergenze.

In genere il trattamento elettivo è l'inserimento di drenaggi compatibili, con valvole adeguatamente tarate per garantire un flusso corretto e il mantenimento di una PIC normale.

Nelle forme non comunicanti si può fare una derivazione ventricolo-cisternale, mentre in quelle comunicanti la comunicazione si fa con il peritoneo.

Le complicazioni a distanza, di infezioni o di ristinosi, sono il problema maggiore.

Il trattamento delle malformazioni e delle condizioni di base non sempre è possibile.

24.4D IAGNOSTICA LIQUORALE (TECNICHE)

Questo paragrafo contiene una integrazione delle fotocopie sul liquor della dr.ssa Sarchelli

Puntura lombare

E' la tecnica più semplice per prelevare il liquor, sfruttabile per esami citologici, ma anche misurazione di pressione o introduzione di sonde o farmaci nello spazio liquorale, o mezzo di contrasto.

Ha poche ma importanti controindicazioni:

- Processo espansivo cerebrale con ipertensione endocranica (soprattutto se posteriore): la sottrazione di liquor spinale può provocare erniazione
- Ipertensione endocranica: non è una controindicazione assoluta, anzi in alcune forme (forma benigna, meningiti ed emorragia subaracnoidea) la decompressione del liquor è positiva. Se possibile si antepone la TC
- Infezioni nella sede della puntura
- Gravi discrasie della coagulazione
- Spondiloartrosi deformante grave

Il paziente deve essere digiuno da 6 ore, in decubito laterale con il dorso perpendicolare al piano del letto. Si punge fra la 4° e 5° vertebra lombare nel cul di sacco delle meningi che contiene la cauda equina.

Dopo 4-5 cm si perfora il legamento giallo spinale, e al di sotto c'è la resistenza della dura madre. E al di sotto si può prelevare liquor.

Si può misurare immediatamente la pressione usando manometri graduati appositi.

Per prevenire la cefalea dopo l'esame il paziente rimane a letto 24 ore.

CAP 25 MALATTIE CONGENITE E METABOLICHE DEL SNC

25.1M MALATTIE DA DIFETTO DI CHIUSURA DEL TUBO NEURALE

Siringomieliæ siringobulbia

Presenza di cavità (sirinx) in prossimità del canale centrale nel midollo o nella porzione centrale del bulbo. Comportano lesioni della sensibilità termicodolorifica a carattere sospeso, sintomi motori e neurovegetativi.

Queste due malattie e altre simili si creano per difetti della dilatazione delle cavità liquorali e del tubo neurale. Se la perforazione del tetto del quarto ventricolo non avviene in maniera corretta, infatti, il liquor non defluisce negli spazi subaracnoidei e quindi alcune porzioni delle cavità liquorali continuano a dilatarsi.

Oltre a questo, la formazione di cavità *simili*, ma non di natura congenita, si può avere per gliomi midollari, sequele di traumi o emorragie centromidollari, aracnoiditi perimidollari (e in questo caso si parla di forme secondarie o acquisite).

La lesione, localizzata nei segmenti cervicali del midollo e qualche volta estesa al bulbo e ai primi segmenti toracici, tende a schiacciare ed appiattire il midollo circostante (che può anche essere normale). La cavità può essere comunicante con il canale centrale, indipendente, o può essere una dilatazione diretta del canale stesso.

Contiene liquido uguale o simile al liquor.

Le localizzazioni tipiche nel midollo provoca la compromissione delle corna posteriori e della commessura anteriore, mentre nel bulbo provoca la regione postero laterale coinvolgendo:

- Tratto discendente del nucleo trigeminale
- Fibre del simpatico
- Fascicolo longitudinale mediale
- Nucleo ambiguo e nucleo dell'ipoglosso

Dal punto di vista sintomatologico si manifesta nel 3°-4° decennio di vita, possibili esordi anche più precoci, in maniera insidiosa e con andamento cronico - remittente.

La sintomatologia più frequente è quella del canale cervicale e toracico.

- **Disturbi sensitivi:** interessano le fibre del fascio spinotalamico (che si incrociano in ogni metamero) prima della loro decussazione. Di conseguenza avremo una **dissociazione** fra la sensibilità termicodolorifica, compromessa, e quelle tattile e combinate, indenni. Inoltre ci sarà una anestesia **sospesa**, ossia limitata ai dermatomeri attorno alla cavità, perché la cavità interrompe i fasci metamericici di fibre che si vanno a sommare ai fasci spinotalamici, ma risparmia il fascicolo spinotalamico senza interromperlo¹²
- **Disturbi motori:** ipotrofia ai muscoli delle mani, che si estende agli avambracci; paralisi o paresi dei movimenti fini delle dita, addebolimento o scomparsa dei riflessi profondi agli arti superiori, ipereflessia di tipo piramidale agli arti inferiori
- **Disturbi del trofismo:** pelle delle mani tesa, secca, con edema duro; ulcere o paterreci torpidi e indolori che coinvolgono lo scheletro e possono arrivare all'amputazione spontanea delle falangi. Le ossa infatti appaiono decalcificate.
- **Disturbi vegetativi:** vasodilatazione, acrocianosi e iperidrosi alle mani sono comuni.

¹² Esistono rari casi in cui la cavità si estende talmente da interessare anche il fascio spinotalamico e l'anestesia allora non è più sospesa, ma va dalla lesione in giù.

Se il processo è localizzato nel bulbo la sintomatologia è temporaneamente unilaterale con interessamento degli ultimi 5 nervi cranici e della radice discendente del trigemino (precocemente colpito con anestesia del viso, perdita del riflesso corneale, parestesie e algie faciali).

La compromissione dei nuclei vestibolari può provocare vertigine o vomito, nistagmo spontaneo rotatorio.

La diagnosi è molto facile con amiotrofie distali agli arti, anestesia termodolorifica sospesa e ulcere trofiche delle mani.

Di ausilio fondamentale la TC e la RM. EMG e altri studi elettro-neurologici sono di supporto.

Terapia

Se coesistono malformazioni del deflusso liquorale si risolvono chirurgicamente, altrimenti si tende ad applicare una derivazione liquorale dal 4° ventricolo alla cisterna magna, oppure dalla cavità stessa agli spazi subaracnoidei perimidollari, con risultati non sempre efficaci.

Malformazione di Arnold-Chiari

Complessa malformazione con tre componenti, come:

- Malformazioni delle ossa della base del cranio (platibasia¹³, fusione dell'atlante con l'osso occipitale, rimpicciolimento del forame magno o della fossa cranica posteriore stessa). Queste lesioni possono associarsi con la spina bifida o con vertebre soprannumerarie
- Malformazioni del cervelletto, ipoplasico e allungato in senso verticale, e dislocazione della parte inferiore degli emisferi e del verme nel canale verticale fino a C3
- Persistenza della fessura cervicale embrionale, con accorciamento del tronco

Oltre a queste cose, esiste una frequente associazione con mielo-meningocele lombare, idrocefalo, e siringomielia o siringobulbia.

Possibili anche altre malformazioni.

La sintomatologia è espressione della sofferenza delle strutture coinvolte, e in rapporto a questo si distingue in diversi tipi:

Tipo I con possibilità di:

- Asintomatica o con sintomi lievi molto tardivi
- Quadro predominante di siringomielia
- Segni di compromissione a livello del forame magno, con atassia, tetraparesi spastica, deficit sensitivi, paralisi degli ultimi nervi cranici
- Sindrome cerebellare isolata

Tipi II e III con sintomatologia precoce, drammatica, con disfunzione bulbare, apnea anche fatale, disfagia, ipotonia, spasticità e tetraparesi.

Alcune forme possono essere trattate chirurgicamente.

¹³ Appiattimento della base del cranio